

Insulinresistenz im postprandialen Lipidstoffwechsel bei Metabolischem
Syndrom

Untersuchung der Glucosetoleranz nach oraler Fettaufnahme

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von Oliver Wüsten
aus Bad Nauheim

Giessen 1999

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik III und Poliklinik
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Giessen

Gutachter: Prof. Dr. Klör

Gutachter: PD Dr. Holl

Tag der Disputation: 29. Mai 2000

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	BEGRIFF DES METABOLISCHEN SYNDROMS	2
1.2	MANIFESTATIONEN DES METABOLISCHEN SYNDROMS	4
1.2.1	Diabetes	6
1.2.2	Hypertonie	7
1.2.3	Adipositas	8
1.2.4	Dyslipoproteinämie	9
1.3	BINDEGLIEDER DER METABOLISCHEN STÖRUNGEN MIT DER ATHEROSKLEROSE	12
1.3.1	Insulin und Atherosklerose	12
1.3.2	Rolle der freien Fettsäuren bei der Atherosklerose	15
1.4	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN LIPID- UND KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL	19
1.4.1	Insulin und seine Wirkungen auf Glucose- und Lipidstoffwechsel	19
1.4.2	Beeinflussung der Insulinresistenz durch freie Fettsäuren	20
2	ZIELE DER ARBEIT	26
2.1	BEEINFLUSSUNG DER GLUCOSETOLERANZ DURCH ORALE FETTAUFNAHME	26
2.2	VERÄNDERUNGEN DER POSTPRANDIALEN GLUCOSETOLERANZ BEI ANGIOGRAPHISCH GESICHERTER KHK	26
2.3	KLINISCHE MEßGRÖßEN DER ADIPOSITAS BEI METABOLISCHEM SYNDROM	27
3	MATERIAL UND METHODEN	28
3.1	STUDIENDESIGN	28
3.1.1	Studienteilnehmer	30
3.1.1.1	Gesunde Probanden	30
3.1.1.2	Patienten mit koronarer Herzkrankheit	30
3.1.2	Testablauf	32
3.1.2.1	Test 1: i.v.-Glucosetoleranztest	32
3.1.2.2	Test 2: oraler Fettbelastungs-i.v.-Glucosetoleranztest	33
3.1.2.3	Behandlung der Blutproben	36
3.1.3	Verwendete Nähr- und Infusionslösungen, Verbrauchsmaterialien	36
3.1.3.1	Orale Fettemulsion	36
3.1.3.2	I.v.-Infusionslösungen	36
3.1.3.3	Nahrungsmittel	37
3.1.3.4	Verbrauchsmaterialien	37
3.1.4	Zusätzliche Erhebungen und Untersuchungen	38
3.1.4.1	Körperzusammensetzungsmessung	38
3.1.4.2	Auswertung der Koronarangiographie	40
3.1.4.3	Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung	41
3.1.5	Messung der Glucosetoleranz	42
3.1.5.1	K-Wert	42
3.1.5.2	Berechnung der Flächen unter den Konzentrationskurven	42
3.2	BESTIMMUNGSMETHODEN	45
3.2.1	Glucose	45
3.2.2	Insulin	46

3.2.3	Lipidparameter	46
3.2.3.1	Triglyceride	46
3.2.3.2	Freie Fettsäuren	47
3.2.3.3	Freies Glycerin	47
3.2.3.4	Gesamtcholesterin	48
3.2.3.5	Freies Cholesterin	48
3.2.3.6	Verestertes Cholesterin	48
3.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG	48
4	RESULTATE	51
4.1	VERÄNDERUNG DER GLUCOSETOLERANZ DURCH ORALE FETTGABE	51
4.1.1	Verlauf der Glucose- und Insulinkonzentrationen	53
4.1.2	Messung der Glucosetoleranz mit dem i.v.-Glucosetoleranztests	59
4.1.3	Veränderung der Lipidparameter nach oraler Fettbelastung	64
4.1.3.1	Triglyceride	65
4.1.3.2	Freie Fettsäuren	67
4.1.3.3	Freies Glycerin	70
4.1.3.4	Gesamtcholesterin	72
4.1.3.5	Freies Cholesterin	74
4.1.3.6	Verestertes Cholesterin	76
4.2	KOHLLENHYDRAT- UND FETTSTOFFWECHSEL-INTERAKTIONEN BEI KORONARER HERZKRANKHEIT	78
4.2.1	Gesunde Probanden und Patienten mit angiographisch gesicherter KHK	78
4.2.2	Verschiedene angiographische Schweregrade der Koronarsklerose	83
4.3	KORRELATION VON KLINISCHEN MEßWERTEN MIT VERLAUFSGRÖßEN DES BELASTUNGSTESTS	87
5	DISKUSSION	94
5.1	BEEINFLUSSUNG DER GLUCOSETOLERANZ DURCH POSTPRANDIALE VERÄNDERUNGEN IM FETTSTOFFWECHSEL	94
5.1.1	Belastungstests zur Untersuchung des Glucose- und Lipidstoffwechsels	94
5.1.1.1	Methoden zur Glucosetoleranzmessung	94
5.1.1.2	Fettbelastung zur Untersuchung des postprandialen Lipidstoffwechsels	95
5.1.1.3	Probandenauswahl und Rekrutierungskriterien	96
5.1.2	Interaktionen des Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsels	99
5.1.2.1	Beeinflussung der glucosestimulierten Insulinkonzentration durch orale Fettgabe	99
5.1.2.2	Veränderung der Lipidparameterverläufe nach oraler Fettaufnahme	106
5.1.2.3	Veränderung der Lipidparameterverläufe durch i.v.-Glucoseinjektion	108
5.2	DIAGNOSTIK DES POSTPRANDIALEN LIPID- UND GLUCOSESTOFFWECHSELS BEI METABOLISCHEM SYNDROM	112
5.2.1	Glucose- und Insulinverlauf bei KHK-Patienten	113
5.2.2	Verlauf der Lipidkonzentrationen bei KHK-Patienten	117
5.2.3	Angiographische Schweregradeinteilung der KHK	121
5.3	BEZIEHUNG KLINISCHER MEßGRÖßEN MIT PARAMETERN DER BELASTUNGSTESTS	124
5.3.1	Einfluß des Geschlechts	124
5.3.2	Einfluß des Lebensalters	125
5.3.3	Einfluß der Körperzusammensetzung	127

6	ZUSAMMENFASSUNG	133
6.1	BEEINFLUSSUNG DER GLUCOSETOLERANZ DURCH ORALE FETTBELASTUNG	133
6.2	VERÄNDERUNGEN DER POSTPRANDIALEN GLUCOSETOLERANZ BEI METABOLISCHEM SYNDROM	134
6.3	MESSUNG DER KÖRPERZUSAMMENSETZUNG ZUR RISIKOERKENNUNG BEI METABOLISCHEM SYNDROM	135
7	LITERATURVERZEICHNIS	137
8	LEBENS LAUF	152

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schema der möglichen Zusammenhänge von Hyperinsulinämie mit der Atherosklerose und ihrer wichtigsten Risikofaktoren	14
Abbildung 2:	Möglicher Mechanismus der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 durch die Einwirkung freier Fettsäuren bei Adipositas	17
Abbildung 3:	Übersicht über die Stoffwechselwege der freien Fettsäuren	21
Abbildung 4:	Schema des Randle-Zyklus (Glucose-fatty acid-cycle)	24
Abbildung 5:	Schematische Darstellung des Studienablaufes und der Testtage	30
Abbildung 6:	Ablaufschema des i.v.-Glucosetoleranztests	33
Abbildung 7:	Ablaufschema des oralen Fettbelastungs-i.v.-Glucosetoleranztests	35
Abbildung 8:	Einteilung der Koronararterien in 8 Segmente	40
Abbildung 9:	Darstellung der berechneten Fläche unter der Kurve und der Suppressionsfläche	45
Abbildung 10:	Einteilung des Glucose- und Insulinverlaufs in unterschiedliche Phasen	52
Abbildung 11:	Verlauf der Glucosekonzentrationen während des i.v.-Glucosetoleranztests (Phase B und C) bei den gesunden Probanden	55
Abbildung 12:	Verlauf der Glucosekonzentrationen während des i.v.-Glucosetoleranztests (Phase B und C) bei den Patienten mit KHK	56
Abbildung 13:	Verlauf der Insulinkonzentrationen während des i.v.-Glucosetoleranztests (Phase B und C) bei den gesunden Probanden	57
Abbildung 14:	Verlauf der Insulinkonzentrationen während des i.v.-Glucosetoleranztests (Phase B und C) bei den Patienten mit KHK	58
Abbildung 15:	Vergleich der Glucose- und Insulinflächen (AUC) von Test 1 und Test 2 getrennt nach Phase B und C	60
Abbildung 16:	Relative Veränderung der Glucose- und Insulinkonzentrationen nach i.v.-Glucoseinjektion von Test 1 auf Test 2 der gesunden Probanden	62
Abbildung 17:	Relative Veränderung der Glucose- und Insulinkonzentrationen nach i.v.-Glucoseinjektion von Test 1 auf Test 2 der KHK-Patienten	63
Abbildung 18:	Vergleich der K-Werte von Test 1 mit Test 2	64
Abbildung 19:	Kurvenverlauf der Konzentration der Triglyceride während beider Tests	66
Abbildung 20:	Vergleich der AUC der Triglyceride während Phase B und C	67
Abbildung 21:	Kurvenverlauf der Konzentration der freien Fettsäuren während beider Tests	68
Abbildung 22:	Vergleich der AUC der freien Fettsäuren während Phase B und C	69
Abbildung 23:	Vergleich der rechnerisch unterdrückten Fläche der FFA-Spiegel während Phase B und C	69
Abbildung 24:	Kurvenverlauf der Konzentration des freien Glycerins während beider Tests	70
Abbildung 25:	Vergleich der AUC des freien Glycerins während Phase B und C	71
Abbildung 26:	Vergleich der rechnerisch unterdrückten Fläche der freien Glycerin-Spiegel während Phase B und C	72
Abbildung 27:	Kurvenverlauf der Konzentration des Gesamtcholesterins (GC) während beider Tests	73
Abbildung 28:	Vergleich der AUC des Gesamtcholesterins (GC) während Phase B und C	74

Abbildung 29: Kurvenverlauf der Konzentration des freien Cholesterins (FC) während beider Tests	75
Abbildung 30: Vergleich der AUC des freien Cholesterins (FC) während Phase B und C	76
Abbildung 31: Kurvenverlauf der Konzentration des veresterten Cholesterins (VC) während beider Tests	77
Abbildung 32: Vergleich der AUC des veresterten Cholesterins (VC) während Phase B und C	78
Abbildung 33: Vergleich der AUC der Glucose- und Insulinkonzentrationskurve	80
Abbildung 34: Vergleich der frühen Glucosetoleranzparameter Insulininkrement und K-Wert	81
Abbildung 35: Vergleich der AUC der Lipidkonzentrationskurven, bzw. der supprimierten Konzentrationsflächen	82
Abbildung 36: Flächenberechnungen (AUC) der Glucose- und Insulinkonzentrationskurve für Phase B und C (MW \pm SD) der Koronargruppen	84
Abbildung 37: Flächenberechnungen (AUC) der Lipidkonzentrationskurven, bzw. der supprimierten Konzentrationsflächen für Phase B und C der Koronargruppen	85
Abbildung 38 Vergleich der frühen Glucosetoleranzparameter, Insulininkrement und K-Wert zwischen den Koronargruppen	86

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Elemente des Metabolischen Syndroms	5
Tabelle 2:	Effekte von Insulin auf das Arterien­gewebe, die an der Atherosklerose beteiligt sein könnten	13
Tabelle 3:	Pathogenetisch negative Folgen durch erhöhte Konzentrationen freier Fettsäuren auf den Glucose- und Lipidstoffwechsel	19
Tabelle 4:	Tabellarische Aufstellung der demographischen Daten der Studienteilnehmer	31
Tabelle 5:	Gradeinteilung der Koronargefäß-Stenosierung zur Ermittlung eines Koronarscores	41
Tabelle 6:	Glucose- und Insulinkonzentrationen vor Glucoseinjektion	53
Tabelle 7:	Prozentualer Anteil der Testteilnehmer, die zum angegebenen Zeitpunkt die Ausgangskonzentration von Insulin bzw. Glucose wieder erreicht haben	54
Tabelle 8:	Vergleich der Insulininkrementwerte von Test 1 und Test 2	61
Tabelle 9:	Vergleich der Lipidwerte nüchtern und nach oraler Fettgabe während Test 2	65
Tabelle 10:	Ausgangswerte der Stoffwechsel- und Körpercharakteristika	79
Tabelle 11:	Berechnung der Korrelationen zwischen den Nüchternkonzentrationen und klinischen Meßwerten der gesunden Probanden und KHK-Patienten	88
Tabelle 12:	Berechnung der Korrelationen zwischen den Nüchternkonzentrationen und klinischen Meßwerten der Gesamtgruppe	89
Tabelle 13:	Berechnung der Korrelationen zwischen den Flächen unter den Glucose- und Insulinkurven und klinischen Meßwerten	90
Tabelle 14:	Berechnung der Korrelationen zwischen den Differenzen von Test 1 auf Test 2 der Flächen unter den Glucose- und Insulinkurven und klinischen Meßwerten	91
Tabelle 15:	Berechnung der Korrelationen zwischen den Flächen unter den Lipidparameterkurven und klinischen Meßwerten der gesunden Probanden	92
Tabelle 16:	Berechnung der Korrelationen zwischen den Flächen unter den Lipidparameterkurven und klinischen Meßwerten der KHK-Patienten	93

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
EDTA	Äthylendiamintetraessigsäure
Fa.	Firma
FC	Freies Cholesterin
FFA	Freie Fettsäuren
FG	Freies Glycerin
GC	Gesamtcholesterin
HDL	High Density Lipoproteine
HSL	Hormonsensitive Lipase
i.v.	Intravenös
IDL	Intermediate Density Lipoproteine
IGF 1	Insulin like growth factor
IGT	Impaired glucose tolerance
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL	Low Density Lipoproteine
LPL	Lipoproteinlipase
MW	Mittelwert
n	Anzahl
n.s.	Nicht signifikant
NaCl	Natriumchlorid
NaF	Natriumfluorid
PAI 1	Plasminogen Aktivator Inhibitor
PDGF	Platelet derived growth factor
r	Korrelationskoeffizient
SD	Standardabweichung
TG	Triglyceride
VC	Verestertes Cholesterin
VLDL	Very Low Density Lipoproteine
WHO	World Health Organisation
WHR	Waist to Hip Ratio

1 EINLEITUNG

Auf der Suche nach Ursachen der Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung, die heute eine führende Rolle in der Mortalitätsstatistik der westlichen Industrienationen spielt, wurden verschiedene Risikofaktoren identifiziert (1). Diese können bei gleichzeitigem Auftreten darüber Aufschluß geben, mit welcher Wahrscheinlichkeit sich eine koronare Herzerkrankung manifestieren könnte. Im Einzelfall ist für ein Individuum aber nur eine statistische Aussage zu treffen, eine sichere Voraussage, ob sich die Erkrankung manifestieren wird, ist bisher nicht möglich.

Die unterschiedliche pathogenetische Einordnung der beobachteten Risikofaktoren im Organismus in genetische, stoffwechselbezogene, umweltbedingte oder gar infektiologische Aspekte, lassen eine multifaktorielle Genese der Erkrankung vermuten. Schon die Erforschung der Teilaspekte wirft Fragen über zugrundeliegende Störungen auf.

Mit der vorliegenden Arbeit soll auf dem Gebiet der Stoffwechselstörungen, wobei hier Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie die herausragende Rolle spielen, ein Beitrag zum Verstehen solcher Abläufe geleistet werden. Die beiden Stoffwechselwege des Glucose- und des Lipidmetabolismus wurden zwar im Rahmen eines gemeinsamen Krankheitsbildes beschrieben, das mit dem Begriff „Metabolisches Syndrom“ geprägt wurde (2), die bisher beobachteten gemeinsamen pathophysiologischen Abläufe werfen jedoch noch viele Fragen auf (3).

Insbesondere haben zwei Bindeglieder bei der Untersuchung der Interaktionen zwischen beiden Stoffwechselwegen Beachtung gefunden. Dies sind Insulin, als ein steuerndes Hormon aus dem Glucosestoffwechsel, und freie Fettsäuren, als Metabolit im Lipidstoffwechsel, welche an der Steuerung physiologischer Abläufe, wie auch pathologischer Vorgänge bei der Atherogenese teilnehmen (4-6). Neuere Labormethoden haben die routinemäßige Messung dieser Parameter erleichtert. Einfache Bestimmungen sagen aber nur wenig über pathologische Zustände aus, so daß ein geeigneter Test zur Untersuchung einzelner Personen gefunden werden muß, um über den Stoffwechselzustand und eventuell über die Disposition zur koronaren Herzerkrankung Aussagen treffen zu können (7). Komplexe Beschreibungen solcher Vorgänge sind nicht mit Nüchternmessungen der Laborparameter zu leisten, sondern es müssen Belastungstests zur Anwendung

kommen, die insbesondere postprandiale Veränderungen erkennen lassen, die als pathologisch angesehen werden können (8).

Hierzu soll versucht werden, mit Hilfe einfacher Tests, Unterschiede der Kohlenhydrat- und Lipidwechselwirkungen zu finden und durch Anwendung auf verschiedene Probandengruppen die Ausprägung der Testergebnisse zu interpretieren.

1.1 BEGRIFF DES METABOLISCHEN SYNDROMS

Der Begriff *Metabolisches Syndrom* faßt eine Reihe von Krankheiten zusammen, die sich überzufällig häufig bei Patienten mit sogenannten *Zivilisationskrankheiten der westlichen Welt* finden. Es existiert keine präzise Definition, die über Ätiologie, Pathogenese und klinisches Erscheinungsbild der Erkrankung Aufschluß geben würde. Sucht man in der Literatur nach dem Begriff des Metabolischen Syndroms, muß man die zahlreichen Synonyme berücksichtigen, die alle unterschiedliche Aspekte eines Bündels von metabolischen und vaskulären Störungen beschreiben und verschiedene Schwerpunkte der Manifestationen des Syndroms widerspiegeln (2).

Da bisher keine einheitliche Vorstellung von der zentralen Ursache des Krankheitsbildes besteht, haben die Autoren in der Beschreibung ihre voneinander abweichende Auffassung von der primären, im Vordergrund stehenden Störung zum Ausdruck gebracht. Dabei kann man nicht von einer unterschiedlichen Namensgebung für die gleiche Erkrankung sprechen, denn hinter den Synonymen stecken auch verschiedene Ansichten über die Zugehörigkeit und Zusammengehörigkeit der Teilaspekte des Metabolischen Syndroms.

Uneinigkeit besteht auch darüber, ob es sich um das gleichzeitige, zufällige Auftreten mehrerer Krankheitsbilder oder um eine einheitliche Entität handelt, die sich nur in ihrer klinischen Erscheinung unterschiedlich manifestiert.

Frühe Betrachtungen über das gleichzeitige Auftreten von Stoffwechselstörungen, Adipositas und Gefäßerkrankungen gehen auf Vague 1956 (9) und Albrink 1964 (10) zurück. 1968 berichtete Mehnert (11) über das Wohlstandssyndrom, das die Verknüpfung der gehäuft zusammen angetroffenen Erkrankungen mit den Ernährungseinflüssen in der modernen Überflußgesellschaft betonte.

Da viele Autoren, die sich mit der Problematik des Metabolischen Syndroms befaßten, das Thema parallel und von verschiedenen Blickwinkeln aus bearbeiteten, kann man als Urheber des Syndroms keine einzelne Person oder Arbeitsgruppe ausfindig machen. Es finden sich rund 20 Autoren, die als Väter des Metabolischen Syndroms benannt werden könnten (12), von denen hier nur einige wichtige Arbeiten genannt werden sollen.

Der Ausdruck *Metabolisches Syndrom* geht auf die Veröffentlichung von Hanefeld und Leonhard 1981 (13) zurück, die darunter das gemeinsame Auftreten von Adipositas, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus Typ 2, Gicht und Hypertonie verstanden. Dabei wurden diese Krankheiten als Manifestationen eines Syndroms zu einem Cluster zusammengefaßt, das durch bestimmte Prädispositionen (Überernährung, Bewegungsmangel, soziokulturelle Faktoren und genetische Disposition) beeinflußt mit der erhöhten Inzidenz von Atherosklerose, Fettleber und Cholelithiasis einhergeht.

Reaven (14) nannte eine bestimmte Risikokonstellation, die für das Auftreten von koronarer Herzkrankheit prädisponiert, *Syndrome X*, nämlich Insulinresistenz, Glucoseintoleranz, Hyperinsulinämie, erhöhter VLDL-Triglyceridspiegel, erniedrigtes HDL-Cholesterin und Hypertonie. Nach seiner Auffassung ist die Insulinresistenz der zugrundeliegende Mechanismus, der sekundär das Auftreten der anderen fünf Faktoren zumindest unterstützt. Diese Elemente des *Syndrome X* mit ihrer primären Störung der Insulinresistenz spielen eine entscheidende Rolle in der Entwicklung und im Verlauf von wichtigen davon abhängigen Erkrankungen, Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie und koronare Herzkrankheit (4).

Die Definition der von Reaven beschriebenen Insulinresistenz, als Zustand, in dem die Gewebe des Körpers außerstande sind, normal auf Insulin zu reagieren, setzt voraus, daß man diesen Zustand zuverlässig messen kann und daß man die Insulinsensitivität in der Normalbevölkerung kennt (15). Wichtige Vorarbeit leistete hierbei DeFronzo et al. 1979 mit der Einführung der euglycämischen Insulin Clamp-Technik (16) zur Erfassung der Insulinwirkung in vivo.

Den vermuteten Pathomechanismus hervorhebend prägten DeFronzo (15) und Haffner et al. (17) den Begriff *Insulin Resistance Syndrome* mit Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, Adipositas, gestörter Glucosetoleranz, Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie, Atherosklerose und Dyslipidämie.

Erwähnenswert ist auch der Ausdruck *Tödliches Quartett*, den Kaplan (18) für das gleichzeitige Auftreten von androider Adipositas, Glucoseintoleranz, Hypertriglyceridämie und Hypertonie verwendete und damit die gewichtigen Folgen für den Patienten in den Vordergrund rückte.

Da unterschiedliche Auffassungen über die Teilaspekte und die Entstehungsmechanismen des *Metabolischen Syndroms* bestehen und bisher kein Konsens erreicht werden konnte, ist die Angabe der Prävalenz in der Bevölkerung schwierig. Studien, die Daten über die Häufigkeit von Risikofaktoren geliefert haben (14;19), lassen die Prävalenz des Metabolischen Syndroms auf 15 – 30% in der weißen westlichen Bevölkerung schätzen (20). Zu Beachten sind auch rassische Unterschiede im Auftreten der Faktoren (21).

1.2 MANIFESTATIONEN DES METABOLISCHEN SYNDROMS

Die unterschiedlichen Manifestationen müssen nicht alle gleichzeitig nachweisbar sein, vielmehr ist vom zeitlich gestaffelten Auftreten, beeinflusst von den prädisponierenden und umweltbedingten Faktoren, auszugehen (22). Nachfolgend soll über die einzelnen pathologischen Erscheinungen des Metabolischen Syndroms und den Nachweis des gemeinsamen Auftretens aus epidemiologischer Sicht berichtet werden. In den nächsten Abschnitt folgt die Beschreibung der Vorstellungen über die zugrundeliegenden pathophysiologischen Abläufe (Kapitel 1.3 und 1.4).

Wie bereits oben dargestellt, gibt es verschiedene Ansichten darüber, welche Erkrankungen zum *Metabolischen Syndrom* gerechnet werden sollen. Tabelle 1 zeigt die unterschiedlichen Elemente, die von den jeweiligen Autoren in ihrem Konzept zusammengefaßt wurden. Die gemeinsame Schlußfolgerung ist, daß diese Manifestationen eines Clusters von Risikofaktoren an der Entstehung der das Leben

limitierenden Krankheit beteiligt sind, der Atherosklerose und insbesondere der koronaren Herzkrankheit. De Fronzo (23) hat deshalb die Atherosklerose, bzw. koronare Herzkrankheit als Element des Syndroms mit aufgenommen. In der Beschreibung der anderen Assoziationen wird sie eher als Folgekrankheit des Risikoclusters erwähnt (13;14;17;18).

Autor	Hanefeld	DeFronzo	Haffner	Reaven	Kaplan
Synonym	Metabolisches Syndrom	Insulinresistenz-syndrom	Insulinresistenz-syndrom	Syndrom X	Deadly Quartett
Assoziierte Elemente	Adipositas	Adipositas	Adipositas		Adipositas
	Dyslipo-proteinämie	Dyslipo-proteinämie	Dyslipo-proteinämie	Dyslipo-proteinämie	Dyslipo-proteinämie
	Diabetes mellitus Typ 2	Diabetes mellitus Typ 2	Diabetes mellitus Typ 2		
	Hypertonie	Hypertonie	Hypertonie	Hypertonie	Hypertonie
	Gicht				
			Hyperinsulin-ämie	Hyperinsulin-ämie	
				Glucose-intoleranz	Glucose-intoleranz
		Insulinresistenz	Insulinresistenz	Insulinresistenz	
Literaturangabe	13	23	17	14	18

Tabelle 1: Elemente des Metabolischen Syndroms

Weitere Facetten, die als Bestandteil des *Metabolischen Syndroms* angesehen werden, sind u.a. eine Mikroalbuminurie (24), Faktoren des fibrinolytischen Systems (z.B. Plasminogen-Aktivator-Inhibitor, PAI-1) (25) und bestimmte Lipoproteine wie das Low-Density-Lipoprotein Subklasse Phänotyp B (26). Unklarheiten bestehen darüber, welche Elemente nun als eigenständige Bestandteile angesehen werden können und welche nur pathophysiologische Nebeneffekte der zugrundeliegenden Störungen sind.

In der San Antonio Heart Study wurde die Prävalenz der beteiligten Komponenten des *Insulin Resistance Syndrome* bei 2930 Teilnehmern der Studie untersucht (22;27). Dabei wurde das isolierte Auftreten, die Kombination von zwei sowie das gemeinsame Vorkommen mehrerer Faktoren verglichen. Hervorzuheben ist, daß eindeutig die Tendenz zum gemeinsamen Nachweis der Komponenten bestand,

isoliertes Auftreten zeigte sich nur in 1 – 2% der Fälle. Die Zweierkombination war sogar noch seltener zugunsten des gehäufteten Auftretens von drei und mehr Faktoren anzutreffen (22). Eine Ausnahme bildete die Adipositas, die isoliert bei 30% der Teilnehmer und insgesamt bei 54% aller Personen vorlag. Diese Ergebnisse bestätigen die Existenz eines Syndroms, dem vielleicht eine gemeinsame Störung zugrunde liegt. Sie geben auch ausreichende Begründung dafür, bei klinischem Verdacht gezielt nach allen Manifestationen dieses Clusters zu fahnden.

1.2.1 Diabetes

Eine zentrale Rolle innerhalb der nachweisbaren Störungen des *Metabolischen Syndroms* spielt der Diabetes mellitus Typ 2 (20). Bereits lange vor der eindeutigen Manifestation des Diabetes mellitus mit erhöhten Blutzuckerwerten lassen sich Abnormitäten des Glucose- / Insulinstoffwechsels, insbesondere eine Insulinresistenz nachweisen. Hierfür ist ein erhöhtes Risiko des späteren Auftretens eines Diabetes mellitus bekannt und diese Störungen stellen somit Vorstufen dar (28). Die Insulinresistenz ist sogar als eine genetische Determinante des Diabetes mellitus benannt worden (29;30).

Die Ergebnisse des *Isle of Ely Diabetes Project* zeigten eine Kombination von Risikofaktoren bei einer Gruppe von Personen mit normaler Glucosetoleranz. In der obersten Quartile dieser, nach WHO-Kriterien gemessenen Normalpersonen häuften sich Manifestationen, die sich beim *Metabolischen Syndrom* nachweisen lassen. Somit kann die Glucosetoleranz als kontinuierliche Variable angesehen werden, die sich im Laufe der Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2 verändert, und bei gemessenen *Normalwerten* kann schon ein erhöhtes Atheroskleroserisiko vorliegen (31).

Den Verlauf des Diabetes mellitus Typ 2 kann man sich, den dynamischen Vorgang in Stadien einteilend, folgendermaßen vorstellen: zunächst besteht eine Insulinresistenz, die durch eine erhöhte Insulinsekretion ausgeglichen wird und mit normalen Blutzuckerwerten einhergeht, gefolgt vom Stadium der gestörten Glucosetoleranz (IGT), das durch normale Nüchternblutglucose aber pathologischer Reaktion auf Glucosebelastung charakterisiert ist (32), und schließlich entsteht der manifeste Diabetes mellitus mit vorherrschender Hyperglycämie (28;33;34).

Zu dem Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Diabetes mellitus muß also bereits vom jahrelangen Bestehen der Erkrankung ausgegangen werden (35). Dieser

Zeitraum des Prä-Diabetes ist eng mit dem Verlauf des *Metabolischen Syndroms* verknüpft (20).

1.2.2 Hypertonie

Vor vielen Jahren schon ist bekannt geworden, daß Hypertonie häufig bei adipösen Personen (36;37) und auch bei Patienten mit Diabetes mellitus nachweisbar ist (38). Hierbei muß allerdings auch beachtet werden, daß solche Patienten unter antihypertensiver Therapie signifikant häufiger einen Diabetes mellitus entwickeln, als solche ohne Medikamente und zumindest ein Teil der erhöhten Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 unter Hypertonikern medikamenteninduziert ist (39).

Viele Untersuchungen deuten dennoch darauf hin, daß es eine gemeinsame Ursache für das erhöhte Risiko eines Patienten mit Hypertonie gibt, einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln (17;40;41). Insbesondere das Vorliegen einer Insulinresistenz als Merkmal vieler Manifestationen des Metabolischen Syndroms konnte bei essentieller Hypertonie belegt werden (42-44). Bei Patienten mit gestörter Glucosetoleranz konnte eine doppelt so hohe Häufigkeit der Hypertonie gezeigt werden, wie bei normaler Glucosetoleranz (45).

Als Entstehungsmechanismus der Hypertonie bei Insulinresistenz und konsekutiver Hyperinsulinämie stellt man sich eine Sympathikusaktivierung (46) und vermehrte Natriumretention in der Niere (47) vor, die beide bei Hyperinsulinämie nachgewiesen wurden und als Ursache für eine Blutdruckerhöhung in Frage kommen (48). Ein weiterer denkbarer Mechanismus ist der Effekt von Insulin auf eine Hypertrophie der glatten Muskulatur in Gefäßen, welche im Tierversuch nachweisbar war (49) und in Widerstandsgefäßen zur Druckerhöhung führen könnte (18).

Trotz vieler Hinweise ist noch kein direkter Nachweis der Blutdruckerhöhung durch Hyperinsulinämie beim Menschen geglückt, so bleibt immer noch die Möglichkeit, daß beide unabhängige Entstehungsmechanismen haben (4;18).

Man kann zur Erklärung der Kopplung der Insulinresistenz mit der Hypertonie auch die umgekehrte Argumentation anführen. Die Aktivierung des Sympathikus könnte das Primum movens sein und einerseits über Steigerung des Herzzeitvolumens und Vasokonstriktion die Hypertonie bedingen und andererseits auch für die Insulinresistenz verantwortlich sein. Untersuchungen von Julius und Jamerson (50) haben nämlich gezeigt, daß eine sympathikusvermittelte Vasokonstriktion eine

Abnahme der Glucoseutilisation und damit eine Insulinresistenz hervorruft. Somit ist die Frage nach der zugrundeliegenden Pathogenese weiter offen.

1.2.3 Adipositas

Die Adipositas ist ein markantes Merkmal vieler Patienten mit *Metabolischem Syndrom*. In vielen Studien konnte über das gemeinsame Auftreten der beiden zuvor beschriebenen Manifestationen, Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonie mit Übergewicht berichtet werden (51;52). Insbesondere die androide Adipositas zeigte eine vermehrte Inzidenz der KHK (18) und eine veränderte Insulinsensitivität im Hinblick auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus (53), wobei hier ebenfalls ethnische Unterschiede bestehen (54).

Schon 1947 teilte Vague (55) die Adipositas in eine androide, abdominal betonte, zentrale und eine gynoide, glutäal betonte, periphere Form ein. Ein weit verbreitetes Maß zur Erfassung der unterschiedlichen Fettverteilung bei Adipositas ist das *Taille-zu-Hüfte-Verhältnis* (*Waist to Hip Ratio*, WHR), die bei androider Adipositas >0.85 , also zugunsten des Taillenumfangs verschoben ist (18;56). Diese Maßzahl hat im Gegensatz zum ebenfalls eingesetzten *Körper-Masse-Index* (*Body Mass Index*, BMI = $\text{Körpergewicht} / \text{Körpergröße}^2$) den Vorteil, daß die Verteilung des Fettgewebes auf die obere und untere Körperregion berücksichtigt wird (56). Dieser Vorteil zeigte sich in vielen Studien darin, daß die erfaßten Parameter wie Insulinresistenz, Diabetes- oder Atheroskleroserisiko enger mit der WHR als mit dem BMI korrelierten (57;58).

Diese Ergebnisse konnten für die einzelnen Facetten des *Metabolischen Syndroms* nachgewiesen werden. So zeigte die Adipositas der oberen Körperpartien ein erhöhtes Auftreten von Diabetes (59), Dyslipoproteinämie (60), Hypertonie (61) und koronare Herzerkrankung (62-64).

Als Mechanismus, der die androide Adipositas mit den anderen Manifestationen des *Metabolischen Syndroms* in Verbindung bringt, wird von vielen Autoren wieder die Insulinresistenz angeführt (18;35;65). Bei Adipositas fand sich eine periphere Insulinresistenz als Folge eines Insulinrezeptormangels im vermehrten Körperfettgewebe (65;66). Dieser Zustand könnte zu einer kompensatorischen Hyperinsulinämie führen, die entsteht, um einen normalen Blutzuckerspiegel zu gewährleisten.

Wieso ist aber die Verteilung des Fettgewebes auf die oberen Körperanteile mit einer stärkeren Hyperinsulinämie verbunden, was Untersuchungen von Peiris

aufdeckten (53)? Es stellte sich heraus, daß bei erhöhtem abdominalem Fettanteil die Insulinabbaufähigkeit der Leber reduziert war (53), was eine Erhöhung der peripheren Insulinkonzentration bedeutet. Die Kombination von Insulin-Hypersekretion und reduzierter Insulin-Clearance als Ursache für eine Hyperinsulinämie bei Adipositas konnte interessanterweise schon bei Jugendlichen nachgewiesen werden (67), was die frühzeitige Relevanz dieses Mechanismus im Verlauf der Krankheit unterstreicht. Aufgrund einer höheren metabolischen Aktivität des abdominalen gegenüber dem glutäalen oder femoralen Fettgewebe (68), könnte als Mediator eine verstärkte Mobilisation freier Fettsäuren für die Beeinflussung der hepatischen Insulininaktivierung verantwortlich sein (69).

Auch für die Adipositas ist dieser Erklärungsansatz nicht vollständig bewiesen, und es lassen sich andere Hypothesen aufstellen (18). So könnte, wie schon bei der Hypertonie herausgestellt, eine primär vorliegende Sympathikusaktivierung die verstärkte Hyperinsulinämie bei androider Adipositas erklären, da das abdominale Fettgewebe ein höheres Ansprechen auf Adrenalin als Mediator des sympathischen Nervensystems zeigt, als das bei gynoider Adipositas betonte periphere Fettgewebe (68).

1.2.4 Dyslipoproteinämie

Die ebenfalls zum *Metabolischen Syndrom* gehörende Dyslipoproteinämie kann im Wesentlichen aufgetrennt werden in eine Hypertriglyceridämie mit Erhöhung der very-low-density Lipoproteine (VLDL), in eine Hypercholesterinämie mit Erhöhung des low-density Lipoprotein-Cholesterins (LDL-Cholesterin) und in eine Verminderung des high-density Lipoprotein-Cholesterins (HDL-Cholesterin). Bei Patienten mit Insulinresistenz konnte die Erhöhung der Triglyceride und Erniedrigung des HDL-Cholesterins wiederholt nachgewiesen werden (14;22;70), die Verbindung mit vermehrter LDL-Cholesterinkonzentration ist weniger stark ausgeprägt (22). Diese Auffälligkeiten zeigen sich sowohl bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 als auch bei Nicht-Diabetikern mit Insulinresistenz (15).

Unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus sind erhöhtes LDL- und vermindertes HDL-Cholesterin als Risikofaktoren der Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung erkannt worden (1). Die Rolle der Triglyceride bei der Atherogenese wurde lange kontrovers diskutiert (71). So konnte in vielen Fall-Kontroll-Studien die Assoziation der Triglyceride mit der KHK belegt werden, aber bei Berücksichtigung

von HDL-Cholesterin war der Zusammenhang nicht mehr nachweisbar (72). Außerdem zeigten prospektive Untersuchungen wie die *Framingham Studie*, daß sich bei koronarer Herzerkrankung kein signifikanter Zusammenhang mit erhöhten Triglyceriden findet (1). Andere, wie die *Paris Prospective Study* (73) oder die *Western Collaborative Group Study* (74) zeigten wiederum eine Signifikanz für Triglyceride alleine, aber einen fehlenden Zusammenhang unter Berücksichtigung von LDL- oder HDL-Cholesterin. Die *prospektive kardiovaskuläre Münster Studie* (PROCAM) hingegen konnte für erhöhte Triglyceride auch unter Berücksichtigung anderer Risikofaktoren, wie LDL-, HDL-Cholesterin, Nikotinabusus, Hypertonie oder positive Familienanamnese die eigenständige Korrelation mit schwerwiegenden koronaren Ereignissen (Herzinfarkt, plötzlicher Herztod) nachweisen (75;76).

Zusammenfassend hat eine neuere Meta-Analyse aller prospektiver Studien zeigen können, daß Triglyceride einen, auch von HDL-Cholesterin unabhängigen Risikofaktor für koronare Herzerkrankung darstellen (77). Dabei konnte für Patienten mit Hypertriglyceridämie ein 30 % erhöhtes Risiko bei Männern und 70 % erhöhtes Risiko bei Frauen für die Entwicklung einer KHK gefunden werden.

Durch die komplexen Vorgänge im Lipoproteinstoffwechsel ist die atherogene Potenz nicht in einem alleinigen Lipoproteinpartikel zu suchen, sondern die zugrundeliegenden Störungen im Lipidstoffwechsel sind von Relevanz. So fanden sich in vielen Studien enge Korrelationen zwischen den erwähnten Lipidparametern hohe Triglycerid-, hohe LDL- und niedrige HDL-Cholesterinkonzentrationen, die auf einen gemeinsamen atherogenen Mechanismus hindeuten (78).

In der Leber gebildete triglyceridreiche VLDL-Partikel werden im Blutkreislauf in sogenannte intermediate-density Lipoproteine (IDL) umgewandelt, für die ebenfalls eine Atherogenität bekannt ist. Unter weiterer Veränderung der Partikelzusammensetzung entstehen schließlich LDL, die einen hohen Cholesterin- und Apo B-100 Anteil besitzen, der mit hoher Atherogenität verbunden ist. So kann gezeigt werden, daß jede Erhöhung der triglyceridreichen VLDL-Partikel eine verstärkte Bildung der atherogenen LDL-Partikel nach sich zieht (79).

Im Zustand der Insulinresistenz, wie sie beim *Metabolischen Syndrom* vorliegt, ergeben sich durch die damit verknüpfte Hyperinsulinämie Veränderungen im Lipidstoffwechsel, die diesen Mechanismus im Sinne erhöhter Konzentrationen der atherogenen Lipoproteine beeinflussen (15).

Die VLDL-Konzentration des Blutplasmas wird bestimmt von der Synthese in der Leber und der Verstoffwechselung in den peripheren Geweben (80).

Wie schon oben bei der Beschreibung der Adipositas erläutert, findet sich beim *Metabolischen Syndrom* eine hohe Konzentration freier Fettsäuren (FFA) im Plasma (81). In der Leber wird über ein vermehrtes Angebot freier Fettsäuren die VLDL-Synthese erhöht. Die Verstoffwechselung der VLDL im peripheren Gewebe ist abhängig von der endothelzellständigen Lipoproteinlipase, deren Aktivität von der Plasmainsulinkonzentration beeinflusst wird (82). Für die Adipositas und den Diabetes mellitus Typ 2 konnte eine Resistenz der Lipoproteinlipase auf den aktivierenden Einfluß von Insulin nachgewiesen werden (82), was wahrscheinlich auch für das *Metabolische Syndrom* gilt (15). Somit ist bei bestehender Insulinresistenz das Angebot an VLDL im Plasma erhöht durch eine vermehrte hepatische Synthese und einen verminderten peripheren Abstrom. Dies führt zu einer Steigerung des Abbaus zu IDL und LDL-Partikeln mit erhöhter Atherogenität (15).

Auch eine erniedrigte HDL-Konzentration kann mit einer Insulinresistenz erklärt werden (83). HDL entsteht aus dem Abbau von VLDL durch die Lipoproteinlipase (84), was eine verminderte HDL-Synthese im peripheren Blut unter den Bedingungen einer verminderten Aktivität der Lipoproteinlipase bei Insulinresistenz erklären würde. Weiterhin ist ein verstärkter Abbau von HDL bei steigenden Insulinkonzentrationen im Plasma entdeckt worden (85).

Insgesamt lassen sich viele Abnormitäten des Lipidstoffwechsel auf eine Insulinresistenz zurückführen. Dieser Erklärungsansatz ist noch nicht endgültig bewiesen, und es existieren weitere Ansichten. Somit ist noch nicht die Frage nach dem primär zugrundeliegenden Pathomechanismus geklärt. Ebenso sind Aspekte der Insulinresistenz als Folge und nicht als Ursache der Fettstoffwechselstörungen nachvollziehbar (3).

1.3 BINDEGLIEDER DER METABOLISCHEN STÖRUNGEN MIT DER ATHEROSKLEROSE

Auf der Suche nach Ursachen, die den einzelnen Manifestationen des *Metabolischen Syndroms* zugrunde liegen, sind gemeinsame Bindeglieder der Stoffwechselstörungen erkannt worden.

So konnte für die 2930 Teilnehmer der *San Antonio Heart Study* das Auftreten von Hyperinsulinämie in jedem der sechs einzelnen Zustände Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, gestörte Glucosetoleranz, Hypertonie, Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie nachgewiesen werden (22). Dieser Hyperinsulinismus, der als Ausdruck einer Insulinresistenz angesehen wird (35), wurde somit als zugrundeliegende Störung des *Insulinresistenz-Syndroms* herausgestellt, das mit einer erhöhten Inzidenz für das Auftreten von koronarer Herzkrankheit (KHK) vergesellschaftet ist (4).

1.3.1 Insulin und Atherosklerose

Neben dieser Verknüpfung der Hyperinsulinämie mit der KHK über die Risikofaktoren gibt es auch Belege für eine direkte Beteiligung des Insulins an der Atherogenese (86). Die Ausführungen Stouts (87;88) über die Wirkung des Insulins auf die Atherosklerose zeigen, daß experimentelle Forschungen zu den Wirkungen von Insulin auf die Arterienwand bei dem Prozeß der Atheromentstehung die Ergebnisse von epidemiologischen und klinischen Studien stützen können.

Zusammenfassend sind die nachgewiesenen Effekte von Insulin, die für eine Beteiligung an der Atherosklerose sprechen, in Tabelle 2 dargestellt.

Untersuchungen mit experimentell erzeugter Atherosklerose im Tierversuch, mit Arterienpräparaten und mit Zellkulturen erbrachten Erkenntnisse über die Einflüsse von Insulin auf das Arteriengewebe (88). Von besonderem Interesse sind die morphologischen Veränderungen unter dem Einfluß erhöhter Insulinkonzentrationen auf vier Zellarten: die Endothel- und die glatte Muskelzelle der Arterienwand und die Monozyten / Makrophagen sowie Plättchen in der Blutzirkulation. Diese sind alle an der Entstehung der Atherosklerose beteiligt (89). Dabei kommt es nach der „*Response-to-injury*“-Hypothese zunächst zu einer Proliferation und Einwanderung glatter Muskelzellen aus der Media der Arterienwand in die Intima. Als Ursache soll eine Verletzung der Endothelzellen durch unterschiedliche Einwirkungen, z.B.

mechanische, toxische, immunologische Einflüsse vorausgehen, die über eine Aktivierung dieser Zellen zur Bildung von Wachstumsfaktoren führen. Zu diesen Faktoren zählt PDGF (platelet derived growth factor) und IGF-1 (insulin like growth factor), und auch für Insulin sind stimulierende Wirkungen auf Wachstum und Wanderung von glatter Muskulatur in der Gefäßwand nachgewiesen worden (87). Die Endothelverletzung führt weiterhin zu einer Adhäsion von Monozyten aus der Blutbahn, die als Makrophagen in die Gefäßintima wandern und dort zur Bildung sogenannter Fettstreifen führen, die mit der Zeit in atherosklerotischen Gefäßläsionen münden. Hier nimmt Insulin ebenfalls Einfluß auf die Atheromentstehung durch Steigerung der Cholesterinsynthese und der LDL-Bindung an glatter Gefäßmuskulatur und an Makrophagen (88).

Effekte von Insulin auf die Arterienwand
Erhöhung der Bildung und Verminderung der Regression der Lipidansammlungen in atherosklerotischen Läsionen
Gesteigerte Lipidsynthese im Arteriengewebe
Synthese von Bindegewebe
Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen der Arterie
Erhöhte Cholesterinsynthese und LDL-Rezeptor Aktivität in glatter Muskulatur der Arterienwand und Monozyten / Makrophagen

Tabelle 2: Effekte von Insulin auf das Arteriengewebe, die an der Atherosklerose beteiligt sein könnten (88)

Der Zusammenhang der Risikofaktoren und Facetten des *Metabolischen Syndroms* mit der Atherosklerose und KHK über das gemeinsame Bindeglied Hyperinsulinämie ist in Abbildung 1 dargestellt. Dieses hypothetische Schema setzt die Insulinresistenz mit der konsekutiven Hyperinsulinämie in den Mittelpunkt der Pathogenese der Atherosklerose, was durch entsprechende Studien über das Zusammenspiel der einzelnen Komponenten zu bestätigen ist (88).

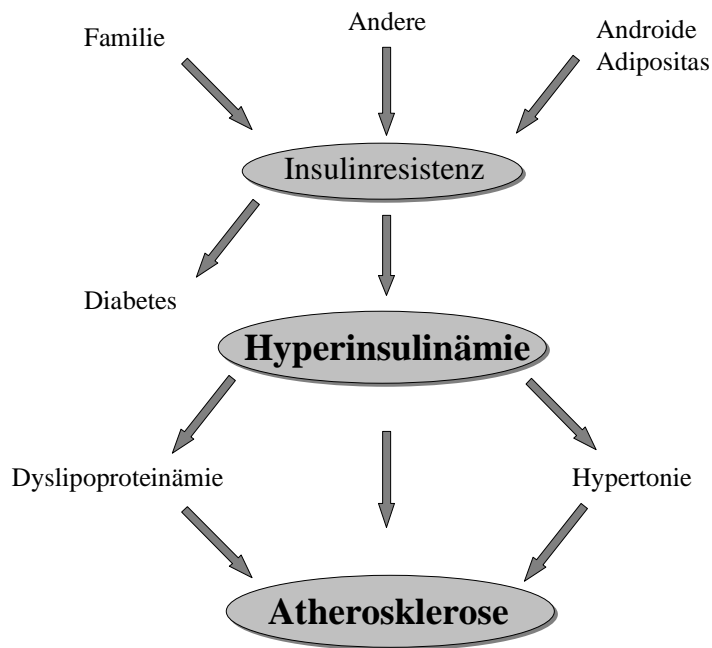


Abbildung 1: Schema der möglichen Zusammenhänge von Hyperinsulinämie mit der Atherosklerose und ihrer wichtigsten Risikofaktoren (88)

Zur Klärung, ob Insulin nun ein eigenständiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen sein könnte, wurden epidemiologische Studien durchgeführt. So wurde in den 1960er Jahren bereits eine erhöhte Insulinkonzentration im Plasma von Patienten nach akutem Myokardinfarkt entdeckt (90) und in vielen Prävalenzstudien bestätigt (88).

Vergleichende Untersuchungen von Populationen, die nachweislich ein höheres Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen haben, deuten ebenfalls auf eine Beteiligung der Hyperinsulinämie bei der KHK-Entwicklung hin. Es zeigte sich bei weißen, männlichen Einwohnern Südafrikas eine höhere Inzidenz für das Auftreten einer KHK, als bei den dort lebenden Afrikanern (91). Das Gleiche ließ sich für Männer im Alter von Anfang 40 Jahren aus Edinburgh im Vergleich zu Männern der gleichen Altersklasse aus Stockholm nachweisen (92), ebenso wie für Männer aus Indien, die nach England und Wales ausgewandert waren im Vergleich zur übrigen Population (93). Die Studien zeigten bei den Personen der Gruppen mit erhöhtem KHK-Risiko höhere Insulinkonzentrationen im Plasma während durchgeführten oralen Glucosetoleranztests als bei den entsprechenden Vergleichsgruppen (91-93). Diese Ergebnisse waren bei oraler Glucosezufuhr nachweisbar, während Vergleiche der Nüchterinsulinwerte und der Konzentrationen nach intravenöser Glucosegabe weniger einheitliche Daten lieferten (88).

Zusätzlich liegen Resultate aus prospektiven Studien vor, die eine Assoziation von Hyperinsulinämie mit Atherosklerose vermuten lassen, obgleich die Ergebnisse nicht eindeutig sind und kontrovers diskutiert werden (86;94-96).

Die ersten prospektiven Studien dazu wurden in den 1970er und 80er Jahren veröffentlicht. Die *Helsinki Policemen Study* (97), die *Paris Prospective Study* (98) und die *Busselton Study* aus West Australien (99) ließen während ihrer 10 - 19 jährigen Beobachtungsphasen eine positive Verbindung zumindest der glucosestimulierten Insulinkonzentrationen mit dem Auftreten von Atherosklerose erkennen. Neuere, in den 1990er Jahren veröffentlichte, prospektive Untersuchungen ergaben davon abweichende Ergebnisse, die begründete Zweifel an einem, von anderen Risikofaktoren unabhängigen Effekt der Hyperinsulinämie aufkommen ließen, ihn aber bisher auch nicht ausschließen konnten (86).

In der *Gothenburg Studie* wurden 644 Männer im Alter von 67 Jahren über 8 Jahre verfolgt. Bei 507 Teilnehmern ohne Diabetes mellitus und ohne Anzeichen einer KHK fand sich kein Unterschied des Nüchtern- und des 1 Stundenwertes bei einem oralen Glucosetoleranztest im Vergleich zu 56 Probanden, die ein erstes KHK-Ereignis hatten (100). Ebenso konnte das *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) für 94 Männer mit einem tödlichen KHK-Ereignis und 114 Teilnehmern mit nicht-tödlichem Myokardinfarkt im Vergleich zu 414 Kontrollpersonen keinen Unterschied im Serum-Insulinspiegel finden (101).

Diese widersprüchlichen Ergebnisse sind Gegenstand der Diskussion. Mögliche Erklärungen gründen sich auf der Tatsache, daß die meisten Insulinbestimmungsmethoden nicht nur Insulin, sondern auch Proinsulin als Insulinvorläufer mit messen (96;102). Diese Insulinvorläufer könnten als Risikofaktor für Atherosklerose in Frage kommen und das eigentliche Insulin könnte sogar protektiv wirken (94). Da beide Stoffe gemessen werden, könnte es zu einer Aufhebung der protektiven und der pathogenen Eigenschaften kommen (96).

1.3.2 Rolle der freien Fettsäuren bei der Atherosklerose

Die bisherige Darstellung der Bindeglieder des *Metabolischen Syndroms* mit der Atherosklerose stellt die Hyperinsulinämie als Folge der Insulinresistenz in den Mittelpunkt der pathogenetischen Abläufe während der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 (Abbildung 1). Es gibt jedoch Autoren, welche die zugrundeliegenden

Störungen weniger im Kohlenhydratstoffwechsel als viel mehr im Lipidstoffwechsel suchen (3;5). Als entsprechendes Bindeglied des Fettstoffwechsels mit den übrigen Manifestationen des Metabolischen Syndroms werden die freien Fettsäuren (FFA) angesehen. Hier soll kurz auf die verschiedenen Hypothesen der Rolle freier Fettsäuren bei Diabetes mellitus und Atherosklerose eingegangen werden, die zugrundeliegenden Mechanismen werden in Kapitel 1.4.2 besprochen.

Lange vor der Manifestation eines Diabetes mellitus läßt sich bereits eine Insulinresistenz nachweisen (28). Insbesondere ist die Adipositas ein Zustand, der mit Insulinresistenz verbunden ist (29;70) (Kapitel 1.2.3). Da bei den meisten Patienten mit Adipositas ein erhöhter Spiegel von FFA im Serum als Folge einer verstärkten Lipolyse im Fettgewebe vorliegt (103), wurde vermutet, daß dies ein Bindeglied zwischen dem vermehrten Fettgewebe und der verminderten Insulinwirkung sein könnte.

Erste Vorstellungen darüber, daß erhöhte FFA die insulinvermittelte Glucoseverstoffwechselung in der Muskulatur reduzieren, wurden von Randle et al. entwickelt und in dem „*Glucose-fatty acid-cycle*“ formuliert (104). Das Prinzip dieser Hypothese besagt, daß es eine Konkurrenz zwischen freien Fettsäuren und Glucose in der Substratverwertung peripherer Gewebe gibt. Ein erhöhtes Angebot freier Fettsäuren hemmt dabei über bestimmte Stoffwechselwege im Gewebe die Verarbeitung und Aufnahme der Glucose, was zu einer Glucoseintoleranz führt (Kapitel 1.4.2).

Die Arbeiten von G. Boden über die Rolle der freien Fettsäuren in der Pathogenese der Insulinresistenz greifen die Hypothesen Randles auf (5). Hier werden die Wirkungen erhöhter FFA auf die einzelnen Aspekte der Insulinresistenz untersucht. Demnach sollen erhöhte FFA-Konzentrationen eine Insulinresistenz im peripheren Zielgewebe und der Leber verursachen, die bei Normalpersonen über eine FFA-vermittelte kompensatorische Steigerung der Insulinsekretion ausgeglichen wird. Bei der Ausbildung des Diabetes mellitus Typ 2 über die Zwischenphase der gestörten Glucosetoleranz soll es nach den Vorstellungen Bodens zu einer Störung dieser Wirkung der freien Fettsäuren kommen. Das führt zu einer hepatischen Überproduktion der Glucose und verminderten Verstoffwechselung im peripheren Gewebe (5) (Abbildung 2).

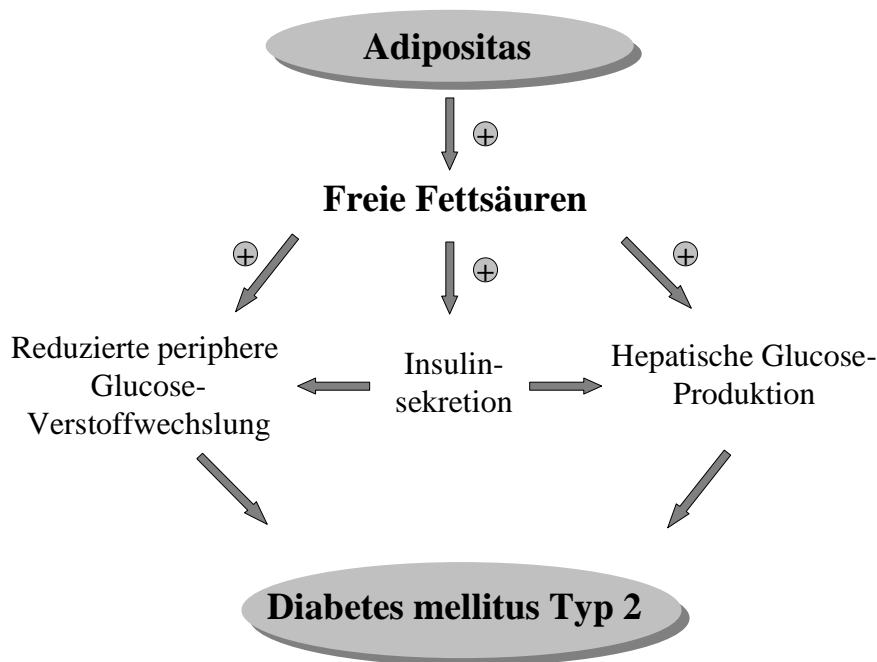


Abbildung 2: Möglicher Mechanismus der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 durch die Einwirkung freier Fettsäuren bei Adipositas (5)

Die besprochene konventionelle Ansicht über die Entstehungsmechanismen des Typ 2 Diabetes mellitus beschreibt das sequentielle Auftreten von Insulinresistenz mit nachfolgend bedingter Hyperinsulinämie (Kapitel 1.2.1). McGarry (105) stellt in seinen Darstellungen diese Hypothese in Frage, da in den entsprechenden Studien immer das zeitlich gleichzeitige Auftreten von Insulinresistenz und Hyperinsulinämie beobachtet wurde. Dies geschieht sogar in jungem Alter, was eine Untersuchung zwischen adipösen und normal gewichtigen Kindern zeigen konnte (106). Diese Beobachtung lässt alternative Ansichten über den Zusammenhang und die zeitliche Abfolge beider Zustände zu. So könnte eine primäre Störung sowohl eine Hyperinsulinämie, als auch eine Insulinresistenz bewirken. Diese könnten nebeneinander bestehen und zunächst bei ausreichender Insulinsekretion eine normale Glucosetoleranz sicherstellen und bei weiterer Zunahme der Insulinresistenz und zurückbleibender Insulinsekretion zu gestörter Glucosetoleranz führen.

Ebensogut könnte die Hyperinsulinämie durch einen zugrundeliegenden Defekt zuerst vorliegen und eine kompensatorische Insulinresistenz bedingen. Auch bei dieser Hypothese ist der zeitliche Ablauf der Entstehung des Diabetes mellitus über eine gestörte Glucosetoleranz hin zum β -Zell-Versagen nachvollziehbar. Es lassen

sich also alternative Ansichten in der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 aufzeigen, die als zugrundeliegende Störung nicht die Insulinresistenz voraussetzen. McGarry (3) hat die Integration des Lipidstoffwechsels in diese Abläufe beschrieben. Hierbei spielen die Einflüsse der FFA eine herausragende Rolle, die auch von McGarry als Bindeglied der Abnormitäten im Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel angesehen werden.

Hierzu durchgeführte Studien haben im Tierversuch gezeigt, daß die Konzentration freier Fettsäuren im Plasma die glucosestimulierte Insulinsekretion der Bauchspeicheldrüse moduliert (107;108). Dabei konnte eine Erhöhung der Insulinsekretion mit zunehmender Kettenlänge und zunehmendem Sättigungsgrad der Fettsäuren dokumentiert werden (107). Neben diesen akuten Effekten der FFA, die das Auftreten einer Hyperinsulinämie als Folge von Abnormitäten im Lipidstoffwechsel erklären könnten, ergaben Langzeituntersuchungen eine Abnahme der β -Zell-Funktion mit verminderter Insulinsekretion unter dem langfristigen Einfluß erhöhter FFA (109;110).

Der negative Einfluß langfristiger Einwirkung hoher Konzentrationen freier Fettsäuren auf die Insulinsekretion wird in der Literatur als Lipotoxizität bezeichnet (111). Im Gegensatz zu Normalpersonen, die sowohl unter Akuteinfluß (112) als auch Langzeiteinfluß (113) erhöhter FFA mit einer verstärkten Insulinsekretion reagierten, zeigten Personen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 eine Steigerung der Insulinsekretion bei Absenkung des basal erhöhten FFA-Spiegels dieser Personengruppe (24). Dieses Ergebnis könnte die Annahme unterstützen, daß ein Langzeiteinfluß erhöhter FFA für eine eingeschränkte glucosestimulierte Insulinantwort verantwortlich ist, der auf lange Sicht das β -Zell-Versagen bei Typ 2 Diabetes verursachen könnte (24).

Somit ergeben sich Hinweise auf eine Teilnahme des Lipidstoffwechsels am Übergang von gestörter Glucosetoleranz mit noch vorherrschender Hyperinsulinämie zum manifesten Diabetes mellitus mit Insulinmangel, die eine mehr fettstoffwechselbezogene Sichtweise der Pathogenese des *Metabolischen Syndroms* rechtfertigen (3).

Primäre Konsequenzen		Sekundäre Effekte	
Glucoseaufnahme der Muskulatur	↓	}	Glucoseintoleranz, Insulinresistenz
Hepatische Insulinclearance	↓		
Hepatische Glucoseproduktion	↑		
Hepatische VLDL-Sekretion	↑	}	Hypertriglyceridämie
Aktivität der Lipoproteinlipase	↓		
Koagulation	↑		
↑ = erhöht; ↓ = reduziert			

Tabelle 3: Pathogenetisch negative Folgen durch erhöhte Konzentrationen freier Fettsäuren auf den Glucose- und Lipidstoffwechsel (114)

Zusammenfassend sind die potentiell negativen Effekte erhöhter FFA auf den Stoffwechsel in Tabelle 3 dargestellt. Die daraus folgenden sekundären Abnormitäten werden als Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit diskutiert (Kapitel 1.2).

1.4 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN LIPID- UND KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL

1.4.1 Insulin und seine Wirkungen auf Glucose- und Lipidstoffwechsel

Interaktionen des Lipid- und Glucosemetabolismus werden maßgeblich durch die weitreichenden Wirkungen von Insulin vermittelt. Die Stoffwechselwirkungen des Insulins können unterteilt werden in kurz- und langfristige Effekte. Die Langzeiteffekte beinhalten Veränderungen der Proteinsynthese und -degradation in den Zielzellen, die somit Einfluß auf langfristige Stoffwechselveränderungen nehmen (115). Dazu könnte man die oben angesprochenen Wirkungen erhöhter Insulinspiegel auf eine Beteiligung an der Atherogenese zählen.

Die kurzfristigen Effekte beziehen sich auf die Beeinflussung der Aktivität von Enzymen oder Membran-Transportsystemen. Hierzu gehören die Wirkungen auf die Stoffwechselwege von Glucose und Lipiden (116). Zu unterscheiden sind verschiedene Zielzellen:

Am peripheren Muskel- und Fettgewebe wird die Glucoseaufnahme in die Zelle durch Insulin stimuliert. Dabei vermittelt Insulin seine Wirkung durch Bindung an den Insulinrezeptor, wodurch die intrazellulären Reaktionsschritte in Gang gesetzt werden. Der Glucosetransporter wird dadurch aktiviert und Glucose in die Zelle aufgenommen. In der Muskulatur wird der Hauptteil in Glycogen umgewandelt, während in der Fettzelle der Aufbau des Glyceridanteils der Triglyceride im Vordergrund steht (115). Hinzu kommt im Fettgewebe eine Hemmung der Lipolyse durch Insulin. Es nimmt entscheidenden Einfluß auf die Konzentration zirkulierender FFA durch Stimulation der Lipoproteinlipase (LPL), dem Enzym, das die intravasale Hydrolyse von Triglyceriden bewirkt, und durch Hemmung der hormonsensitiven Lipase (HSL), die im Fettgewebe für die Freisetzung von Fettsäuren aus Speichertriglyceriden verantwortlich ist. Daraus folgt ein Nettotransport von freien Fettsäuren aus der Blutzirkulation in Fettgewebszellen und eine Veresterung zu Triglyceriden, die ebenfalls durch Insulin stimuliert wird (114).

Die Insulinwirkung in der Leber unterscheidet sich vom peripheren Muskel- und Fettgewebe dadurch, daß kein insulinabhängiges Transportsystem existiert, sondern Glucose ohne Carrierprotein in die Zelle diffundiert. In der Leber wird durch Insulin insbesondere die Glycogenolyse über eine Hemmung der Phosphorylase und die Gluconeogenese über eine Hemmung der Pyruvat-Carboxylase vermindert. Andererseits wird die Glycogen-Synthese durch Aktivierung der Glycogen-Synthase und die Triglycerid-Synthese durch Hemmung der hormonsensitiven Lipase und Aktivierung der Acetyl-CoA-Carboxylase gesteigert (115).

Diese unterschiedlichen Wirkungen von Insulin demonstrieren dessen Rolle als anaboles Hormon und machen die komplexen weitreichenden Folgen bei reduzierter Wirksamkeit im Rahmen eines *Insulinresistenz-Syndroms* deutlich.

1.4.2 Beeinflussung der Insulinresistenz durch freie Fettsäuren

Der Einfluß freier Fettsäuren auf Glucosestoffwechsel und Insulinwirkung verläuft über verschiedene Mechanismen. Dabei kann man die Beeinflussung der peripheren Glucoseverstoffwechselung, der hepatischen Glucoseproduktion und der Insulinsekretion in der β -Zelle des Pankreas unterscheiden. Die Vorstellungen dieser Interaktionen bei der Entstehung des Diabetes mellitus sind bereits in Kapitel 1.3.2 und in Tabelle 3 dargestellt worden, hier folgt die Beschreibung der vermuteten Mechanismen.

Die Regulation der Höhe des Plasmaspiegels freier Fettsäuren unterliegt insbesondere dem Einfluß zweier Enzyme, der Lipoproteinlipase und der hormonsensitiven Lipase. Zu unterscheiden ist dabei, ob man den Postprandial- oder den Nüchternzustand betrachtet, da in der Phase der Nahrungsaufnahme die zusätzliche exogene Zufuhr wie auch der Einfluß der postprandial veränderten Stoffwechselregulation beachtet werden muß.

Im Nüchternzustand fließen FFA aus dem Fettgewebe durch Freisetzung aus Triglyceriden unter der Einwirkung der hormonsensitiven Lipase ins Plasma. Ebenso entstehen sie durch Neusynthese in der Leber, Abgabe über triglyceridreiche Lipoproteine (VLDL) und Freisetzung durch die intravasal wirksame Lipoproteinlipase. Im postprandialen Zustand kommt der Zustrom über die Chylomicronen hinzu, welche aufgenommene Triglyceride aus dem Darm ins Blut transportieren und aus welchen FFA unter dem Einfluß der Lipoproteinlipase freigesetzt werden (117).

Der Abstrom von FFA aus dem Plasma erfolgt über den Verbrauch als Energielieferant in peripheren Geweben (Oxidation), wie Skelett- oder Herzmuskulatur und über die Wiederaufnahme in die Leber oder das Fettgewebe (Reveresterung zu Triglyceriden). Die Stoffwechselwege der FFA sind aus Abbildung 3 ersichtlich (114).

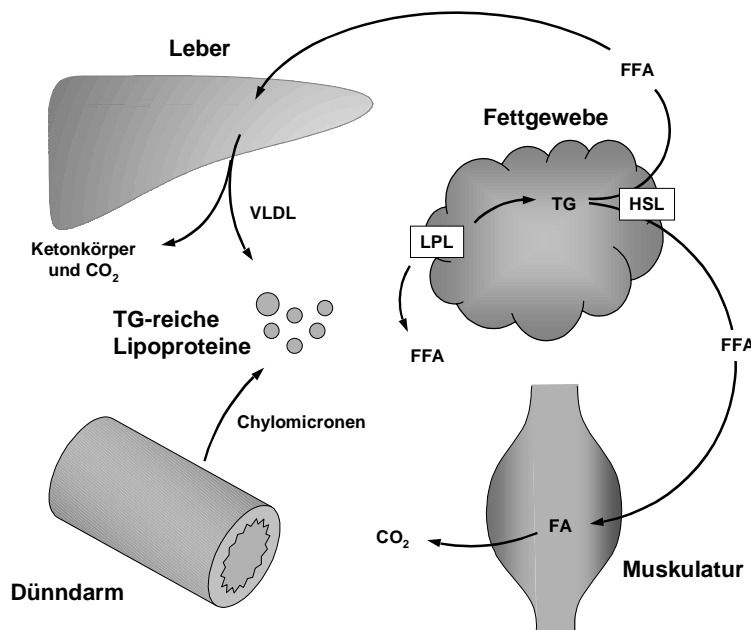


Abbildung 3: Übersicht über die Stoffwechselwege der freien Fettsäuren (114). (FFA = freie Fettsäuren, FA = Fettsäuren, LPL = Lipoproteinlipase, HSL = hormonsensitive Lipase, TG = Triglyceride, VLDL = Very-low-density-Lipoproteine, CO₂ = Kohlendioxid)

Im 24-Stunden Verlauf ist bei gesunden Personen die Konzentration freier Fettsäuren im Nüchternzustand in den Morgenstunden am höchsten (81). Diese Freisetzung von FFA durch die intrazelluläre hormonsensitive Lipase (HSL) ist für den Körper in dieser Situation nützlich, da er so auf die im Fettgewebe gespeicherten Vorräte zurückgreifen kann. Das äußert sich auch in einer gesteigerten Freisetzung von Fettsäuren während körperlicher Aktivität (118).

Die HSL wird nach Nahrungsaufnahme sofort gehemmt, sobald die Insulinkonzentration ansteigt (81). Es konnte gezeigt werden, daß diese Inhibierung der HSL besteht, bis die Insulinkonzentration wieder unter 14 - 16 $\mu\text{U/ml}$ fällt (119). Dazu kommt eine Stimulierung der Aufnahme und Veresterung von FFA im Fettgewebe (120). Es folgt also eine deutliche Suppression der FFA-Spiegel nach einer gemischten Mahlzeit durch Anstieg der Insulinspiegel. Die Unterdrückung der FFA führt zu einer Steigerung der peripheren Glucoseverstoffwechselung und vermindert die Stimulierung der Glucoseproduktion und der VLDL-Produktion in der Leber (114). Diese Regulation erklärt sich aus der Tatsache, daß der Körper nach der Nahrungsaufnahme nicht seine Speicher mobilisieren muß, sondern vielmehr seine Energiereserven wieder auffüllt. Die Regulation der postprandialen FFA-Spiegel wird aber nicht nur durch die Hemmung der HSL im Fettgewebe reguliert, sondern es kommt auch zu einer Aktivierung der Lipoproteinlipase (LPL) (114). Dieses Enzym wird einerseits durch Insulin zur postprandialen Aufnahme und Veresterung von FFA in die Fettgewebszellen (Adipozyten) stimuliert, andererseits ist es für einen Zustrom von Fettsäuren ins Plasma durch eine Steigerung der intravaskulären Aktivität verantwortlich zu machen (121). Der Zustrom kann dadurch erklärbar sein, daß postprandial aus triglyceridreichen Lipoproteinen (VLDL und Chylomikronen) durch die Aktivität der LPL freie Fettsäuren freigesetzt werden. Diese können entweder in die Adipozyten zur Veresterung und Speicherung aufgenommen, oder bei zu großem Angebot ans Plasma abgegeben werden, wo sie in Form von Chylomikronen-Remnants oder an Albumin gebunden rezirkulieren (114). Bei erhöhtem postprandialen FFA-Angebot ist eine unphysiologische Zunahme dieser potentiell atherogenen Abbauprodukte möglich (122).

Das Unvermögen, im Postprandialzustand die Konzentration der FFA supprimieren zu können, stellt somit über die in Tabelle 3 aufgeführten Mechanismen eine potentielle Ursache für eine gestörte Glucoseverstoffwechselung dar. Dies läßt sich mit Erkenntnissen vereinbaren, daß FFA-Spiegel bei Patienten mit manifestem

Diabetes mellitus Typ 2 deutlich höher sind, als bei Kontrollgruppen. Dabei findet sich eine nachweisbare Erhöhung der hepatischen Glucoseproduktion bei den Diabetes-Patienten, die eine Hauptursache für die Hyperglycämie darstellt (81). Außerdem haben Untersuchungen an Versuchspersonen mit experimenteller Erhöhung der FFA-Konzentrationen im Plasma unter verschiedenen Bedingungen eine Abnahme der insulininduzierten Glucoseaufnahme gezeigt (123;124). Dies ließ sich bei Insulindefizienz (wie bei fortgeschrittenem Diabetes mellitus Typ 2) durch eine Erhöhung der hepatischen Glucoseproduktion und bei normal hohen Insulinspiegeln mit einer konkurrierenden Aufnahme zwischen Glucose und freien Fettsäuren im peripheren Gewebe erklären (124). Dieses Ergebnis bestätigt den bereits erwähnten von Randle et al. formulierten *Glucose-fatty acid-cycle*.

Demnach wird die Aufnahme der Glucose in periphere Muskelgewebe begrenzend beeinflusst von der Freisetzung freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe und der Muskulatur. Andererseits ist die Abgabe der FFA behindert durch die Aufnahme von Glucose. Diese Wechselwirkung haben Randle et al. als Kreislauf dargestellt, der sich zwischen Fettgewebe und Muskulatur (Gewebephase des Zyklus) sowie dem Blut (Blutphase) abspielt (104). In der Gewebephase werden Fettsäuren und Glycerin aus Speichertriglyceriden in Fett- und Muskelgewebe freigesetzt. Diese FFA werden entweder (1) oxidiert (in Muskulatur und Fettgewebe möglich), (2) aus dem Fettgewebe freigesetzt und an Albumin gebunden im Blut transportiert oder (3) mit Glycerophosphat (aus Glucose gebildet) reverestert zu Glyceriden. In der Blutphase soll die Aufnahme von Glucose in das Fettgewebe eine Hemmung des Flusses von Fettsäuren aus dem Fettgewebe über die Blutbahn in die Muskulatur bewirken (104). Ein erhöhtes Angebot von FFA führt durch vermehrte β -Oxidation zu einem Verbrauch des Energieträgers NAD, was zu einem Anstieg der intrazellulären Konzentrationen von Zitrat und Acetyl-CoA führt. Die Erhöhung des Acetyl-CoA/CoA-Verhältnisses ist der zentrale Mechanismus, der eine Hemmung des Pyruvatdehydrogenase-Komplexes bewirkt. Indirekt werden die Enzyme der Glycolyse (Phosphofruktokinase durch Zitrat und Hexokinase durch Glucose-6-Phosphat) gehemmt, was zu einer Reduktion des Glucosetransportes in die Zelle führt (28;125). Zusätzlich wird die Glycogen-Synthase durch Acetyl-CoA aus der Fettsäureoxidation und durch verminderten Glucosetransport inhibiert. Eine erhöhte Konzentration der FFA kann über diese Mechanismen theoretisch für reduzierten Glucosetransport, Glucoseoxidation und Glucogensynthese verantwortlich gemacht werden, bekannte

Merkmale des Diabetes mellitus Typ 2 (28). Eine verstärkte Gluconeogenese läßt sich ebenfalls über eine Erhöhung der Acetyl-CoA Konzentration aus der Fettsäureoxidation erklären, die zu einer Aktivierung der Pyruvat-Carboxylase, einem Schlüsselenzym der Gluconeogenese, führt (28).

Die Regulation dieses *Glucose-fatty acid-cycle* kann über Insulin erfolgen, das die Freisetzung von FFA aus dem Fettgewebe durch Hemmung der Lipolyse reduziert und die Aufnahme von Glucose in die Muskulatur erhöht. Gegenspieler des Insulins, wie Corticosteroide oder Katecholamine würden demnach den Zyklus durch Beschleunigung der Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe beeinflussen und dadurch die Aufnahme von Glucose durch die Muskulatur vermindern (104). Bei erhöhtem Anfall von FFA ist die Wirkung physiologischer Insulinkonzentrationen auf die Aktivierung des Glucosetransportes reduziert, was nach Randle in einer verminderten Insulinsensitivität in der Muskulatur münden soll (125).

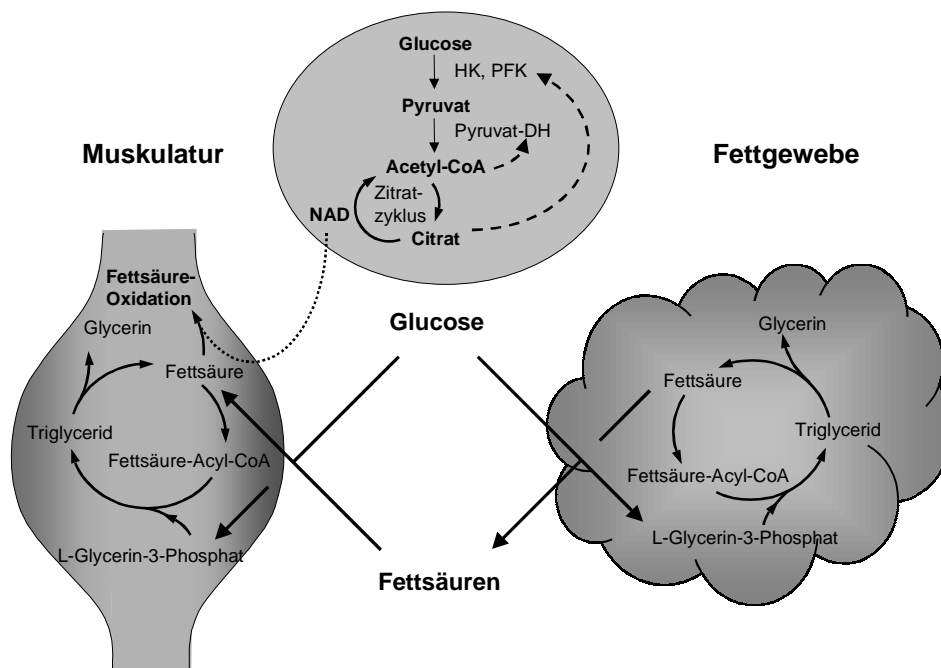


Abbildung 4: Schema des Randle-Zyklus (Glucose-fatty acid-cycle), modifiziert (28;104). (HK = Hexokinase, PFK = Phosphofruktokinase, gestrichelte Linie bedeutet Hemmung, die gepunktete Linie kennzeichnet den Verlust von NAD über die Fettsäureoxidation). Erklärung siehe Text

Das Konzept Randles wurde zunächst von einigen Arbeitsgruppen in Frage gestellt, weil die Ergebnisse von perfundierten Rattenherzen und -zwerchfellmuskulatur nicht in vivo auf Skelettmuskulatur übertragbar waren (126). Neuere Studien konnten jedoch die meisten Hypothesen Randles stützen, insbesondere die, daß eine erhöhte Fettsäureoxidation eine Reduktion der Glucoseoxidation bewirken kann

(123;125). Strittig ist jedoch weiterhin die Frage, ob auch die Glucoseaufnahme in die Skelettmuskulatur gehemmt wird, was für die Klärung der Ursache einer Insulinresistenz wichtig wäre (126). Die Diskrepanz der Studienergebnisse ist vermutlich damit zu erklären, daß eine Hemmung der Glucoseoxidation in diesen Studien bei einer kurzfristigen Steigerung der Konzentration freier Fettsäuren auftrat (innerhalb der ersten 2 Stunden), während die Hemmung der Glucoseaufnahme erst bei einer Wirkzeit von mehr als 3 bis 4 Stunden in solchen Studien nachweisbar war (123). Unter Berücksichtigung dieser Besonderheiten konnte mit modernen Methoden wie Positronen-Emissions-Tomographie (PET-Scan) eine Reduzierung der Glucoseaufnahme als Hinweis der Operabilität des Randle-Zyklus in Herz- und Skelettmuskulatur des Menschen nachgewiesen werden (127).

Ein weiterer Aspekt des Einflusses freier Fettsäuren auf Glucose- und Insulinstoffwechsel ist die Wirkung auf die Leber. Hier fand sich bei erhöhtem FFA-Spiegel eine Abnahme der endogenen Insulinclearance der Leber (69). Dieser Effekt wurde von steigenden Glucosekonzentrationen unabhängig verstärkt. Getrennte Beobachtung der Insulinsekretion und -clearance haben gezeigt, daß bei normalen Glucosekonzentrationen eine erhöhte Insulinsekretionsrate für eine periphere Hyperinsulinämie verantwortlich ist, während bei hohen Glucosekonzentrationen, z.B. bei manifestem Diabetes mellitus, die verminderte endogene Insulininaktivierung der Leber im Vordergrund steht (69).

2 ZIELE DER ARBEIT

2.1 BEEINFLUSSUNG DER GLUCOSETOLERANZ DURCH ORALE FETTAUFNAHME

Entscheidende pathophysiologische Vorgänge des *Metabolischen Syndroms*, die sich in der Entwicklung der koronaren Herzkrankheit manifestieren, laufen im Intermediärstoffwechsel zwischen Kohlenhydrat- und Lipidmetabolismus ab. Welche Störung nun führend ist, ob sich Veränderungen des Lipidstoffwechsels aus gestörtem Glucosestoffwechsel entwickeln oder umgekehrt, ist letztlich nicht bekannt (3).

Mit vorliegender Arbeit soll ein Test zur Anwendung kommen, der unter klinischen Bedingungen die Beurteilung von Parametern des Glucosestoffwechsels mit gleichzeitiger Kontrolle der relevanten Lipidstoffwechselparameter ermöglicht. Ziel ist es, insbesondere die Glucose- und Insulinkonzentrationsverläufe und die gegenseitige Beeinflussung durch freie Fettsäuren zu untersuchen. Es soll versucht werden, diesen Test auf gesunde Probanden, wie auch auf Patienten mit koronarer Herzkrankheit anzuwenden, um eine einfache Möglichkeit der Charakterisierung von Stoffwechselabläufen zu finden.

2.2 VERÄNDERUNGEN DER POSTPRANDIALEN GLUCOSETOLERANZ BEI ANGIOGRAPHISCH GESICHERTER KHK

Es ist ein weiteres Ziel dieser Studie zu diskutieren, ob die beschriebenen Veränderungen der postprandialen Glucosetoleranz zwischen gesunden Probanden und Patienten mit angiographisch gesicherter KHK Rückschlüsse auf pathologische Zustände bei koronarer Herzerkrankung zulassen. Hierzu sollen Unterschiede der Stoffwechseltests zwischen den beiden Gruppen mit bereits bekannten Forschungsergebnissen, insbesondere der Insulin- und Fettsäureinteraktionen verglichen werden.

2.3 KLINISCHE MEßGRÖßEN DER ADIPOSITAS BEI METABOLISCHEM SYNDROM

Weiterhin wird versucht, Beziehungen zwischen klinischen Parametern der KHK-Patienten und den Testergebnissen des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels zu finden. Es sind unterschiedliche Meßmethoden zur Objektivierung von Manifestationen des *Metabolischen Syndroms* bekannt, die herangezogen werden sollen, um eventuell eine Risikokonstellation zur KHK erkennen zu können. Im Mittelpunkt soll der Einfluß der Adipositas und der Körperfettverteilung stehen. Deshalb sollen insbesondere Meßgrößen der Körperzusammensetzung mit Ergebnissen der Stoffwechseltests in Beziehung gebracht werden.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 STUDIENDESIGN

Die Studie wurde konzipiert, um die Glucosetoleranz bei Gesunden und Patienten mit koronarer Herzkrankheit unter Nüchternbedingungen, sowie im postprandialen Zustand zu untersuchen.

Zur Ermittlung der Glucosetoleranz wurde ein standardisierter i.v.-Glucosetoleranztest angewendet.

Um die Beurteilung der intraindividuellen Veränderung der gemessenen Glucosetoleranz bei den Probanden unter dem Einfluß einer oralen Fettaufnahme zu ermöglichen, wurden die Teilnehmer der Studie an zwei verschiedenen Tagen zur Durchführung folgender Tests einbestellt:

Test 1: Hierbei wurde als erste Untersuchung der i.v.-Glucosetoleranztest unter Nüchternbedingungen durchgeführt.

Test 2: In diesem zweiten Testdurchlauf erfolgte der gleiche Test nach vorheriger oraler Fettaufnahme.

Während der Tests erfolgte die Abnahme von Blutproben nach einem festen Schema, das die Bestimmung von Parametern des Glucose- und Fettstoffwechsels ermöglichte. Wie bei Test 1 wurden zu den korrespondierenden Zeitpunkten bei Test 2 die Blutabnahmen des i.v.-Glucosetoleranztests durchgeführt, um einen direkten Vergleich der Parameter beider Tests zu gewährleisten.

Die Sequenz des i.v.-Glucosetoleranztests und des oralen Fettbelastungs-i.v.-Glucosetoleranztests wurde bei gesunden Probanden, sowie bei einer zweiten Gruppe von Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzkrankheit wiederholt.

Dabei gestaltete sich der Ablauf der Untersuchungen wie folgt:

Nach Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte die ausführliche Aufklärung über Durchführung und Ziele der Studie. Außerdem wurde eine schriftliche Einverständniserklärung der Probanden und ebenso der Patienten eingeholt.

Daraufhin wurden die Probanden zu Test 1 einbestellt, der an einem Vormittag durchgeführt wurde.

An einem zweiten Termin fand Test 2 statt, der sich über einen ganzen Tag erstreckte.

Zu diesem Zeitpunkt wurden auch die zusätzlichen Untersuchungen und Erhebungen durchgeführt. Zunächst wurde die Körperzusammensetzung mittels Bioimpedanzanalyse bestimmt. Die dabei ermittelte *Lean Body Mass* (fettfreie Körpermasse, LBM) diente als Berechnungsgrundlage für die Menge der oral gegebenen Fettemulsion.

Bei den untersuchten Patienten der Gruppe mit koronarer Herzkrankheit wurden zusätzlich noch ein Anamnesefragebogen mit Angaben zur Krankengeschichte, Riskofaktoren und Medikation, sowie ein Untersuchungsbogen mit Daten zur körperlichen Untersuchung, sonographischen Gefäßdarstellung und Belastungsergometrie ausgefüllt. Weiterhin erfolgte die Beurteilung der koronarangiographischen Befunde der Patienten durch einen einzigen erfahrenen Kardiologen nach Anforderung der Angiographie-Filme aus der untersuchenden Klinik.

Das komplette Untersuchungsprogramm wurde für jeden Patienten in einem höchstens 6-wöchigen Zeitraum absolviert. Der Studienablauf stellt sich schematisch wie in Abbildung 5 dar. Dabei sind die Anamnese- und Untersuchungsdaten nur bei den Patienten der KHK-Gruppe ermittelt worden.

Das Studienkonzept wurde zur Begutachtung der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität vorgelegt und die Zustimmung zur Durchführung der Untersuchung am Menschen eingeholt.

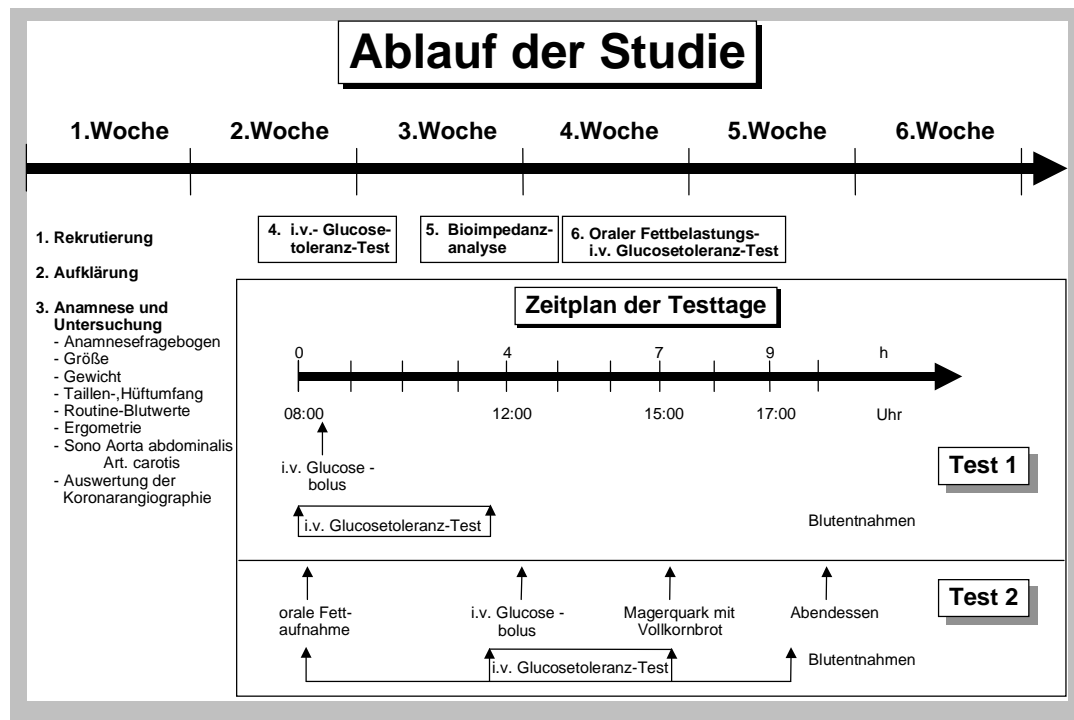


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Studienablaufes und der Testtage

3.1.1 Studienteilnehmer

3.1.1.1 Gesunde Probanden

Als Kontrollgruppe wurden gesunde, normalgewichtige Probanden beiderlei Geschlechts ohne klinische Hinweise auf kardiovaskuläre, renale oder endokrine Erkrankungen herangezogen. Bekannte schwerwiegende Vorerkrankungen führten zum Ausschluß von der Studie, ebenso eine stoffwechselbeeinflussende Dauermedikation. Adipöse Teilnehmer wurden ausgeschlossen sobald der BMI > 26 kg/m² lag. Die Probanden rekrutierten sich aus Studenten und Mitarbeitern des Labors für Gastroenterologie und Stoffwechsel der Medizinischen Klinik III und Poliklinik, Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Die demographischen Angaben des Probandenkollektivs sind in Tabelle 4 dargestellt.

3.1.1.2 Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Das Patientenkollektiv setzte sich aus männlichen Patienten mit koronarangiographisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit zusammen.

Die Patienten wurden während eines stationären Aufenthaltes zur Anschlußheilbehandlung oder Rehabilitation in der Klinik am Südpark, Schwerpunktlinik für Kardiologie und Innere Medizin, Bad Nauheim, in die Studie eingeschlossen.

Als Einschußkriterien wurden folgende Bedingungen definiert:

- Männlicher Patient.
- Lebensalter 18 bis 65 Jahre.
- Die koronare Herzkrankheit muß angiographisch gesichert sein.
- Der Patient muß sein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme gegeben haben.

Ausschlußkriterien von der Studie waren:

- Eine eventuelle Herzoperation, die weniger als 6 Wochen vor Durchführung der Tests zurücklag, führte zum Ausschluß.
- Der Patient durfte zur Zeit der Tests nicht mit Lipid-Senkern behandelt worden sein. Die Einnahme von Fibraten, HMG-CoA-Reduktasehemmern und Anionenaustauschern mußte mindestens 4 Wochen zuvor abgesetzt worden sein.
- Die Diagnose eines Diabetes mellitus führte zum Ausschluß von der Studie. Lag der vor Studienbeginn gemessene Blutzucker postprandial über 140 mg/dl, wurde der Nüchternblutzucker bestimmt, der unter 120 mg/dl liegen mußte.

Die Nüchternkonzentrationen von Triglyceriden oder Gesamtcholesterin stellten kein Ausschlußkriterium dar.

	Anzahl (n)	Männlich	Weiblich	Alter (Jahre)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)	Taillen-/ Hüftumfang (WHR)
Gesunde Probanden	17	8	9	29,3 ± 9,4	1,70 ± 0,10	63,5 ± 11,8	21,6 ± 2,4	0,78 ± 0,09
Patienten mit KHK	16	16		53,1 ± 3,4	1,72 ± 0,06	81,8 ± 10,1	27,6 ± 3,5	1,00 ± 0,05

Tabelle 4: Tabellarische Aufstellung der demographischen Daten der Studienteilnehmer (arithmetische Mittelwerte mit Standardabweichungen)

3.1.2 Testablauf

3.1.2.1 Test 1: i.v.-Glucosetoleranztest

Die Durchführung des Test 1 als standardisierter i.v.-Glucosetoleranztest wurde an den Versuchsablauf des *Frequently sampled intravenous glucose tolerance test* (FSIVGTT) nach Bergman et al. (128) angelehnt, um das *Minimal Model* Konzept zur computergestützten Auswertung von Parametern der Glucosetoleranz anwenden zu können. Der Test wurde modifiziert, um gleichzeitig den K-Wert als Maß der Glucosetoleranz errechnen zu können und um die Beobachtung der Lipidmeßwerte zu ermöglichen.

Die Testteilnehmer wurden angewiesen, 12 Stunden vor Start des Tests nüchtern zu bleiben. 25 Minuten vor der ersten Blutentnahme wurde eine Venenverweilkanüle in eine Kubitalvene gelegt und mit einer NaCl-Infusion offengehalten. Dann erfolgte die erste Nüchternblutentnahme. Zur Vermeidung von Verdünnungseffekten wurde jeweils vor der Abnahme einer Probe 2 ml Blut mit einer Spritze vorgezogen.

20 Minuten nach der ersten Abnahme wurde eine zweite Nüchternprobe entnommen und unmittelbar darauf der i.v. Glucosebolus in einer Menge von 0,3 g pro kg Körpergewicht injiziert. Daraufhin wurde Blut zu insgesamt 20 Zeitpunkten bis 3 Stunden nach Glucoseinjektion gemäß dem Ablaufschema (Abbildung 6) abgenommen. Daraus wurden die Plasmakonzentrationen der Glucose zu 20 Zeitpunkten, des Insulins zu 16, sowie der Lipidparameter freie Fettsäuren, freies Glycerin, Triglyceride, Gesamt-, freies und verestertes Cholesterin zu jeweils 7 Zeitpunkten bestimmt. Zu welcher Abnahme welche Bestimmung erfolgte, ist aus dem Ablaufschema der Abbildung 6 ersichtlich.

Durch entsprechend zeitversetzten Beginn des Tests konnten an einem Vormittag zwei Probanden teilnehmen.

Ablaufschema Test 1

i.v. Glucosetoleranz-Test

	Abnahme-Nummer	Zeit (nach Glucose i.v.)	Uhrzeit Patient 1	Uhrzeit Patient 2	t (min) rel. zur i.v. Glucose	Glucose	Insulin	Freie Fettsäuren	Freies Glycerin	Triglyceride	Ges. Cholesterin	freies Cholesterin	verestertes Cholesterin
Braunüle legen		-¾ h	07:45	08:15									
	2		08:10	08:40	-20	x	x	x	x	x	x	x	x
i.v. Glucosebolus	3	0 h	08:30	09:00	0	x	x	x	x	x	x	x	x
	4				4	x	x						
	5				6	x	x						
	6				8	x							
	7				10	x	x						
	8				12	x							
	9				14	x	x						
	10				16	x							
	11				19	x							
	12				20	x	x	x	x	x	x	x	x
	13				25	x	x						
	14	½ h			30	x	x						
	15				40	x	x	x	x	x	x	x	x
	16				50	x	x						
	17	1 h			60	x	x	x	x	x	x	x	x
	18	1½ h			90	x	x	x	x	x	x	x	x
	19	2 h	10:30	11:00	120	x	x	x	x	x	x	x	x
	20				140	x	x						
	21	3 h	11:30	12:00	180	x	x						

Anzahl

Blutentnahmen:

Anzahl Bestimmungen:

20 16 7 7 7 7 7 7

Abbildung 6: Ablaufschema des i.v.-Glucosetoleranztests

3.1.2.2 Test 2: oraler Fettbelastungs-i.v.-Glucosetoleranztest

Der Test 2 als oraler Fettbelastungs-i.v.-Glucosetoleranztest wurde ebenfalls morgens begonnen. Die Teilnehmer mußten wiederum 12 Stunden nüchtern sein,

durften sich 12 Stunden zuvor nicht sportlich betätigen und in den letzten 24 Stunden keinen Alkohol trinken.

Während des Tests, der insgesamt 9 Stunden dauerte, war den Probanden, außer den im Protokoll vorgesehenen Mahlzeiten, keine Nahrungsaufnahme gestattet. Sie sollten auch keine körperliche Anstrengung verrichten. Die Flüssigkeitsaufnahme in Form von ungesüßtem Früchtetee oder Mineralwasser war erlaubt.

Zu Testbeginn erhielten die Teilnehmer die Fettemulsion zu trinken. Die Menge errechnete sich aus der mittels Bioimpedanzanalyse errechneten Magermasse. Dabei nahm der Proband 1,5 g Fett pro kg Magermasse, mindestens jedoch 75 g, zu sich.

Zum Zeitpunkt des maximalen Anstiegs der Triglycerid- und freien Fettsäurekonzentration (129), wurde 4 Stunden nach oraler Fettaufnahme der i.v.-Glucosetoleranztest mit der gleichen intravenösen Glucosedosis analog zum Ablauf des Test 1 durchgeführt.

Nach Beendigung dieses Abschnitts 3 Stunden später, also 7 Stunden nach Aufnahme des Trunkes, erhielten die Probanden eine fettarme Zwischenmahlzeit in Form von Magerquark mit Vollkornbrot. Die letzte Blutentnahme fand 9 Stunden nach der Fettaufnahme statt, und der Testablauf war für den Teilnehmer danach beendet.

Die Zeitpunkte der Blutentnahmen und Bestimmungen der Parameter sind aus dem Ablaufschema des Test 2 in Abbildung 7 ersichtlich.

Ablaufschema Test 2

Oraler Fettbelastungs- i.v.-Glucosetoleranz-Test

	Abnahme-Nummer	Zeit (nach Fettaufnahme)	Uhrzeit Patient 1	Uhrzeit Patient 2	t (min) rel. zur i.v. Glucose	Glucose	Insulin	Freie Fettsäuren	Freies Glycerin	Triglyceride	Ges. Cholesterin	freies Cholesterin	verestertes Cholesterin
orale Fettaufnahme	1	0 h	08:00	08:30	-240	x	x	x	x	x	x	x	x
Braunüle legen		3¼ h	11:15	11:45									
	2		11:40	12:10	-20	x	x	x	x	x	x	x	x
i.v. Glucosebolus	3	4 h	12:00	12:30	0	x	x	x	x	x	x	x	x
	4				4	x	x						
	5				6	x	x						
	6				8	x							
	7				10	x	x						
	8				12	x							
	9				14	x	x						
	10				16	x							
	11				19	x							
	12				20	x	x	x	x	x	x	x	x
	13				25	x	x						
	14	4½ h			30	x	x						
	15				40	x	x	x	x	x	x	x	x
	16				50	x	x						
	17	5 h			60	x	x	x	x	x	x	x	x
	18	5½ h			90	x	x	x	x	x	x	x	x
	19	6 h	14:00	14:30	120	x	x	x	x	x	x	x	x
	20				140	x	x						
	21	7 h	15:00	15:30	180	x	x						
Magerquark mit Vollkornbrot													
Abendessen	22	9 h	17:00	17:30	300	x	x	x	x	x	x	x	x

Anzahl

Blutentnahmen:

22

Anzahl Bestimmungen:

22 18 9 9 9 9 9 9 94

Abbildung 7: Ablaufschema des oralen Fettbelastungs-i.v.-Glucosetoleranztests

3.1.2.3 Behandlung der Blutproben

Zur Blutzuckermessung wurde ein mit Natriumfluorid (NaF) zur Glycolysehemmung beschichtetes Probengefäß verwendet. Die restlichen Bestimmungen erfolgten aus EDTA-Plasma. Sofort nach Abnahme wurden die NaF-Probengefäße und die EDTA-Röhrchen kühl gestellt.

Direkt im Anschluß an den Test wurden die NaF- und EDTA-Proben bei 4000 U/min zentrifugiert und das Plasma in 3 je 2 ml fassende Reaktionsgefäße abpipetiert. Am darauf folgenden Tag erfolgte aus dem NaF-Plasma die Glucosebestimmung und aus einer EDTA-Plasmaprobe die Messung des Insulins.

Das dritte Reaktionsgefäß wurde tiefgefroren und erst vor der Messung der Lipidparameter aufgetaut.

In folgenden Laboratorien wurde die Analytik der Proben vorgenommen:

- Glucosebestimmung: Zentrallabor des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen.
- Insulinbestimmung: Labor für Gastroenterologie und Stoffwechsel, Medizinische Klinik III und Poliklinik, Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen.
- Lipidparameter: Institut für Klinische Chemie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

3.1.3 Verwendete Nähr- und Infusionslösungen, Verbrauchsmaterialien

3.1.3.1 Orale Fettemulsion

Als Nährlösung für die orale Fettbelastung wurde die gebrauchsfertige *Fat-Emulsion-Module* der Firma Nutricia, Holland verwendet. Diese zu 90 ml in Flaschen abgefüllte 50%ige Fett-Emulsion enthält 45 g Sonnenblumenöl und einen Vitamin A Zusatz.

Sonnenblumenöl besteht unter anderem zu ca. 52% aus der mehrfach ungesättigten Fettsäure Linoleat und zu etwa 33% aus der einfach ungesättigten Fettsäure Oleat (130).

3.1.3.2 I.v.-Infusionslösungen

Zum Offenhalten des venösen Zuganges während des intravenösen Glucosetoleranztests wurde eine handelsübliche 0,9%ige Kochsalzlösung der Firma

Braun, Melsungen, verwendet. Diese wurde mit einer Geschwindigkeit von etwa 2,5 ml/min infundiert.

Als i.v.-Glucosebolus wurde 40%ige Glucoselösung ebenfalls der Firma Braun, Melsungen, innerhalb von 30 Sekunden injiziert.

3.1.3.3 Nahrungsmittel

Während des Test 2 erhielten die Probanden eine Zwischenmahlzeit aus folgenden Zutaten:

- Roggenvollkornbrot „Leinsamen & Haferkleie“, Fa. Mestemacher.
- Handelsüblicher Magerquark.
- Gewürze (Salz, Pfeffer, Paprika), Fa. Fuchs, Dissen.

3.1.3.4 Verbrauchsmaterialien

Zur Durchführung der Tests wurden folgende Verbrauchsmaterialien verwendet:

Zubehör für Infusionen und Blutentnahmen:

- Venenverweilkanüle (Braunüle), 20 G x 1,0, Fa. Braun, Melsungen.
- 3-Wege-Hahn, Fa. Braun, Melsungen.
- Infusionsbesteck, Standard, Fa. Braun, Melsungen.
- Entnahmesystem für hämolytische Untersuchungen, EDTA, Monovette 10 ml, Fa. Kabe Labortechnik.
- Spritze, Standard, 2 ml, 10 ml, 20 ml, Fa. Braun, Melsungen.

Zubehör für Behandlung der Blutproben:

- Probenröhrchen 2 ml zur Blutzuckerstimmung, NaF, Fa. Kabe Labortechnik.
- Reaktionsgefäße Safe-Lock 2,0 ml, Fa. Eppendorf, Hamburg.
- Transferpipetten mit Saugball, Fa. Becton Dickinson Labware, New Jersey, USA.
- Zentrifuge, Modell: Minifuge 2, Fa. Heraeus Christ GmbH, Osterode.

3.1.4 Zusätzliche Erhebungen und Untersuchungen

3.1.4.1 Körperzusammensetzungsmessung

Um eine orale Fettbelastung des Probanden zu erreichen, die der körperlichen Konstitution angemessen ist, wurde die Menge der Sonnenblumenöl-Emulsion in Relation zur fettfreien Magermasse verabreicht.

Eine verbreitete zuverlässige und einfach anzuwendende Methode zur Ermittlung der Körperzusammensetzung ist die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) (131).

Das Prinzip dieser Meßmethode beruht auf der Messung des Wechselstromwiderstandes, der Impedanz, dessen Größe von Aufbau, Länge, Querschnittsfläche des gemessenen Körpers und Signalfrequenz des Wechselstroms abhängig ist. Wird der menschliche Körper vereinfacht als elektrischer Leiter von einheitlicher Länge und Querschnittsfläche angesehen und der Widerstand bei gleichbleibender Frequenz gemessen, ist das Volumen des Körpers eine Funktion des Wechselstromwiderstandes und kann somit errechnet werden (132). Aufgrund des größeren Elektrolyt- und Wassergehaltes ist die elektrische Leitfähigkeit der LBM (*Lean body mass* = fettfreie Magermasse) ungleich größer als die Leitfähigkeit des Fettgewebes und der Knochen. Die bioelektrische Impedanz ist bei hoher Signalfrequenz eine Maßzahl, um die Größe des extra- und intrazellulären Volumens der LBM, nämlich Extrazellularflüssigkeit und Muskulatur, zu berechnen (133). Daraus können zusätzlich Gesamtkörperwasser und Körperfett kalkuliert werden.

Bei allen Testteilnehmern wurde die Körperzusammensetzung mit dem Body Impedanz Analyzer B.I.A. 2000-1 der Firma Data-Input, Frankfurt, gemessen.

Die Messung setzte folgende Bedingungen von Seiten der Probanden voraus:

- Nahrungskarenz 4-5 Stunden.
- Keine sportliche Betätigung 12 Stunden vor der Messung.
- Alkoholkarenz 24 Stunden vor der Messung.

Je zwei Meßelektroden wurden an der Hand, und zwar auf der horizontalen Linie durch das Ulnarköpfchen und unmittelbar hinter dem Mittelfinger, sowie am Fuß, auf der horizontalen Linie durch den Innenknöchel und unmittelbar hinter der mittleren Zehe, an der dominanten Körperhälfte angebracht.

Die bei einer Stromstärke von 800 μA und Wechselstromfrequenz von 50 kHz gemessene Impedanz des Körpers erbrachte nach Kalkulation mit der zugehörigen

Software der Firma, unter Angabe von Körpergröße, Gewicht und Geschlecht des Probanden, folgende Ergebnisse:

- Magermasse (fettfreie Masse, *Lean body mass*, LBM) in kg.
- Gesamtkörperwasser in kg.
- Fettmasse in kg.

Dabei errechnet sich die Magermasse aus dem Körpergewicht minus Fettmasse.

Nach Division dieser Werte durch das Körpergewicht erhält man die relative Magermasse (in Prozent vom Körpergewicht), bzw. den relativen Gesamtkörperwassergehalt und relative Fettmasse, welche eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Versuchsteilnehmern ermöglichen. Hierbei ergibt die Summe aus relativer Magermasse und relativem Fettgehalt $100\% = 1$, so daß bei Korrelationsberechnungen der gleiche Betrag des Koeffizienten r als Zusammenhangsmaß mit umgekehrtem Vorzeichen zu erwarten ist.

Ein weiterer Parameter der Körperzusammensetzung ist die *Waist to Hip Ratio* (WHR), welche man nach Division des Taillenumfangs durch den Hüftumfang erhält. Der Taillenumfang wurde an der schmalsten Körperstelle in Höhe des Bauchnabels gemessen. Die Bestimmung des Hüftumfangs erfolgte durch Messung an der breitesten Körperstelle in Höhe des Trochanter major. Die Umfangsmessungen erfolgten mit einem flexiblen Maßband an der aufrecht stehenden Person und wurden auf 0,1 cm genau abgelesen.

Als Maß des relativen Körpergewichts wurde der *Body Mass Index* (BMI) berechnet. Dazu wurde die Körpergröße und das Körpergewicht für alle gesunden Probanden und alle Patienten jeweils auf derselben Waage, bzw. mit derselben Meßlatte gemessen. Aufgrund der räumlich getrennten Durchführung der Tests bei Probanden und Patienten konnte nicht für beide Gruppen dasselbe Meßgerät benutzt werden. Gemessen wurde die nüchterne Versuchsperson mit leichter Bekleidung und ohne Schuhe. Vom angezeigten Körpergewicht wurden 1,5 kg als standardisierter Schätzwert des Gewichts der Bekleidung abgezogen.

Der *Body Mass Index* errechnete sich nach folgender Formel:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{(\text{Körpergröße (m)})^2}$$

3.1.4.2 Auswertung der Koronarangiographie

Die Bewertung des Ausmaßes der Koronarsklerose erfolgte retrospektiv nach Anforderung der Koronarangiographiefilme jedes Patienten von dem untersuchenden Herzkatheterlabor. Diese wurden durch einen einzigen, in der Beurteilung von Angiographiefilmen erfahrenen Kardiologen befundet, der keine Informationen über die erhobenen Daten der entsprechenden Patienten hatte.

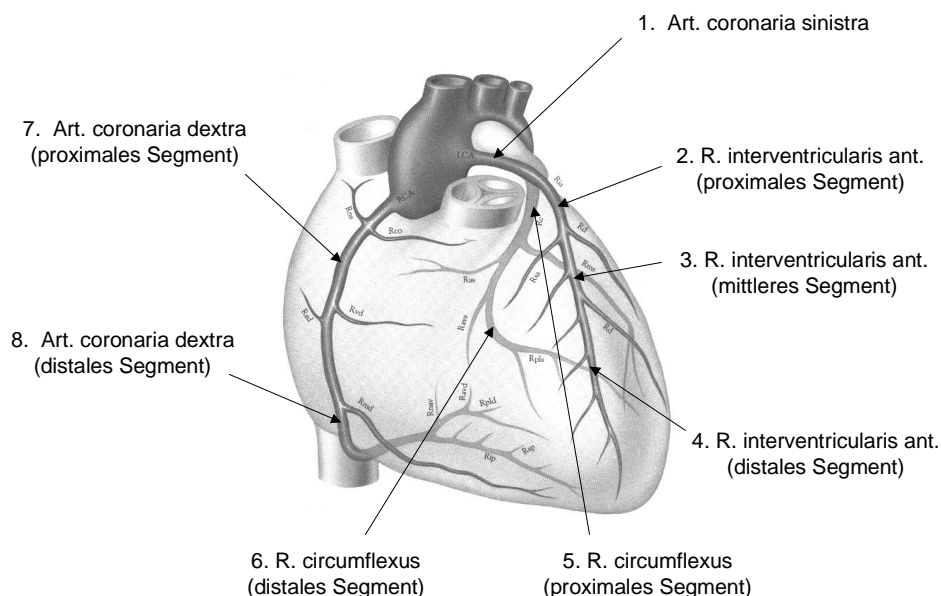


Abbildung 8: Einteilung der Koronararterien in 8 Segmente (nach (134;135))

Die Vergleichbarkeit der Koronarangiographiefunde untereinander konnte unter Zuhilfenahme eines modifizierten Koronarscores nach Gensini (134;135) erreicht werden. Hierbei wurden die Koronararterien in maximal 8 proximale Segmente unterteilt (Abbildung 8), die jeweils bezüglich atherosklerotischer Stenosierung des Gefäßlumens beurteilt wurden (Tabelle 5). Die ermittelte Punktzahl aller untersuchten Segmente wurde zu einem Koronar-Atherosklerose-Score addiert.

Schweregrad der atherosklerotischen Läsion	Punkte
Geringe Stenosierung des Gefäßdurchmessers <25%	0
Stenosierung des Gefäßdurchmessers um 25 - 49%	1
Stenosierung des Gefäßdurchmessers um 50 - 74%	2
Stenosierung des Gefäßdurchmessers um 75 - 99%	3
Totaler Verschluß des Gefäßsegments	4

Tabelle 5: Gradeinteilung der Koronargefäß-Stenosierung zur Ermittlung eines Koronarscores (nach (134))

Anschließend wurden die KHK-Patienten in drei Gruppen mit unterschiedlicher Schwere der Koronarsklerose eingeteilt. Hierzu wurde die KHK-Gruppe mit Hilfe des ermittelten Koronarscores in eine Gruppe A mit geringem Score-Wert von 1 bis 4 Punkten, eine mittlere Gruppe B mit 5 bis 7 Punkten und die Gruppe C mit den höchsten Score-Werten zwischen 8 und 11 eingeteilt.

Dabei ergab sich folgende Gruppenverteilung: 5 Patienten in Gruppe A, 6 Patienten in Gruppe B und 5 Patienten in Gruppe C.

3.1.4.3 Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung

Zur Erhebung von Daten der Krankengeschichte der Patienten wurde ein einheitlicher Fragebogen entwickelt. Der Anamnesebogen enthielt Angaben zur Vorgeschichte der koronaren Herzkrankheit, kardialen Risikofaktoren, Sozialanamnese sowie Medikation.

Zusätzlich wurde jeder Teilnehmer der Patientengruppe körperlich untersucht und die Ergebnisse auf einem Untersuchungsbogen notiert. Die Untersuchung beinhaltete die Ermittlung der Körpermaße, Herz-Kreislauf-Parameter, die Dokumentation der Routine-Laborwerte von der Aufnahme in die Klinik, der Belastungsergometrie, der Körperzusammensetzungsmessungen sowie der sonographischen Gefäßdarstellungen.

Der Anamnese- und der Untersuchungsbogen wurde jeweils vom gleichen Untersucher bearbeitet, um eine einheitliche Dokumentation zu gewährleisten.

3.1.5 Messung der Glucosetoleranz

3.1.5.1 K-Wert

Als ein Maß der Glucosetoleranz bei Durchführung eines intravenösen Glucosetoleranztests dient der sogenannte K-Wert. Die Berechnung stützt sich auf die Annahme, daß die Plasmakonzentration der Glucose nach Injektion eines Bolus exponentiell mit der Zeit abnimmt. Dabei gilt folgende Formel:

$$G(t) = G_0 \cdot e^{-k' \cdot t}$$

$G(t)$ = Glucosekonzentration zum Zeitpunkt t

G_0 = Glucosekonzentration zum Zeitpunkt 0

k' = Konstante

Die graphische Darstellung dieser Kurve ergibt in semilogarithmischer Unterteilung (Ordinate nach dem natürlichen Logarithmus unterteilt) eine Gerade mit der Gleichung:

$$\ln G(t) = -k' \cdot t + \ln G_0$$

Der K-Wert als Maß der Geschwindigkeit der Abnahme der Glucosekonzentration wird aus der Steigung dieser Geraden berechnet. Man erhält den Betrag des K-Wertes:

$$\text{K-Wert} = k' \cdot 100$$

Steigung und Achsenabschnitt der o.g. Gleichung erhält man durch Bestimmung zweier Punkte auf der Ausgleichsgeraden der Glucosekonzentrationen des i.v.-Glucosetoleranztests in semilogarithmischer Darstellung (136).

Zur Vereinfachung der Berechnung wurden nach i.v. Injektion von 0.33 g Glucose / kg Körpergewicht innerhalb von 2 Minuten die Plasma-Glucosekonzentrationen der Abnahmezeitpunkte von 2 Minuten bis 20 Minuten in eine Regressionsanalyse eingeschlossen (einfache lineare Regression) und der K-Wert aus der Steigung der Regressionsgeraden errechnet ($\text{K-Wert} = -100 \cdot \text{Steigung der Regressionsgeraden}$). Diese Berechnung wurde mit Hilfe der Analysefunktionen von Excel 5.0 für Windows durchgeführt.

3.1.5.2 Berechnung der Flächen unter den Konzentrationskurven

Als Parameter für die Glucosetoleranz hat sich u.a. das Insulininkrement herausgestellt. Es gibt an, wie stark die sofortige Insulinausschüttung nach

Glucosebolus ist und korrelierte in Untersuchungen gut mit Parametern der Glucosetoleranz (137;138).

Die Berechnung erfolgte durch Subtraktion der Insulinbasalrate vom Insulinpeak. Hierzu wurde der Mittelwert der Insulinkonzentrationen zum Zeitpunkt 2 und 3 (20 Minuten, bzw. unmittelbar vor Glucoseinjektion) vom Mittelwert der Insulinkonzentrationen zum Zeitpunkt 4 und 5 (4 Minuten, bzw. 6 Minuten nach Glucoseinjektion) subtrahiert:

$$I_{\text{Inc}} = \frac{I_4 + I_5}{2} - \frac{I_2 + I_3}{2}$$

(I_{Inc} = Insulininkrement; I_x = Insulinkonzentration zum Zeitpunkt x)

Zur Darstellung der Veränderungen bei den Glucose- und Insulinkonzentrationen während des i.v.-Glucosetoleranztests wurden die Differenzen zwischen der Basalkonzentration vor Bolusinjektion und den jeweiligen Meßwerten danach errechnet. So wurden nur die Anstiege der Konzentrationen zu den Zeitpunkten nach i.v.-Glucosegabe betrachtet, nicht die absoluten Konzentrationen. Anschließend wurde die Differenz des jeweiligen Ergebnisses von Test 2 und Test 1 berechnet, und in einer Kurve dargestellt (Abbildung 16), welche die Veränderung der Konzentration von Glucose und Insulin wiedergibt. Der Ordinatenbetrag wurde folgendermaßen ermittelt:

$$I_{\text{Diff}} = (I_{x,t2} - \frac{I_{2,t2} + I_{3,t2}}{2}) - (I_{x,t1} - \frac{I_{2,t1} + I_{3,t1}}{2})$$

(I_{Diff} = Konzentrationsdifferenz von Test 1 auf Test 2; $I_{x,t1}$ = Insulin-, bzw. Glucosekonzentration bei Test 1 zum Zeitpunkt x)

Positive Werte von I_{Diff} geben eine Zunahme der Konzentrationsdifferenz von Test 1 auf Test 2 an, negative Werte eine Abnahme.

Zum Vergleich der Konzentrationsverläufe der verschiedenen Meßparameter wurden weiterhin die Flächen unter den Kurven (*Area under the curve*, AUC) berechnet. Der Betrag der AUC spiegelt die Gesamtkonzentration des Parameters während eines Zeitintervalls wider.

Die Berechnung der Fläche unter der Konzentrationskurve erfolgt durch Addition der abschnittsweise von Abnahmepunkt zu Abnahmepunkt kalkulierten Einzelflächen.

Der Betrag der AUC ergibt sich dabei aus folgender Formel:

$$\text{AUC} = 0,5 \cdot [(t_{n+1} - t_n) \cdot (y_n + y_{n+1}) + (t_{n+2} - t_{n+1}) \cdot (y_{n+1} + y_{n+2}) + \dots + (t_m - t_{m-1}) \cdot (y_{m-1} + y_m)]$$

Dabei ist t_n der Zeitpunkt in Minuten, ab welchem die Fläche berechnet wird und t_m der letzte Zeitpunkt der entsprechenden Flächenberechnung. y_n ist der gemessene Konzentrationswert zum Zeitpunkt t_n und y_m der zu t_m korrespondierende Wert.

Mit Hilfe der AUC-Berechnung wird das Insulin- und Glucoseverhalten während der beiden Tests und der Zusammenhang mit den Lipidparametern statistisch untersucht. Die Flächen werden dazu für Glucose und Insulin in eine frühe Phase von 0 Minuten bis 30 Minuten nach Injektion des Glucosebolus und eine späte Phase von 30 bis 120 Minuten unterteilt.

Bei Vergleich mit den Lipidparametern erfolgt die Flächenberechnung für den Bereich 0 bis 120 Minuten nach i.v.-Glucosegabe.

Zur Verdeutlichung des Einflusses des i.v.Glucosebolus und vermittelter Insulinsekretion auf den Verlauf bestimmter Lipidkonzentrationen wurde für die Parameter freie Fettsäuren und freies Glycerin die sog. Suppressionsfläche berechnet. Sie soll ein Maß für den Konzentrationsabfall dieser Werte während des i.v.-Glucosetoleranztests sein. Hierzu wurde die Fläche unter der Kurve (AUC) während der 120 Minuten des i.v.-Glucosetoleranztests von der hypothetischen Fläche, die ohne Glucosebolus bestanden hätte, subtrahiert. Dazu wurde die errechnete AUC während Phase B und C von der rechteckigen Fläche abgezogen, die sich während der 120 Minuten unter Beibehaltung der FFA-Konzentration unmittelbar vor Glucosegabe (Zeitpunkt 3) ergeben hätte (Abbildung 9).

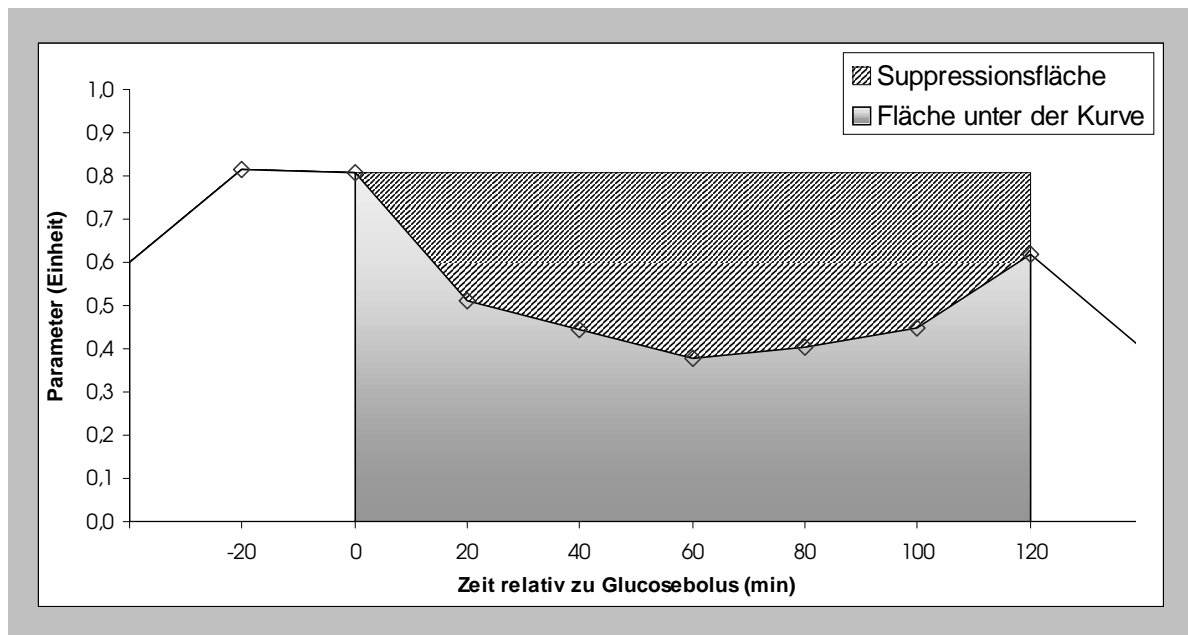


Abbildung 9: Darstellung der berechneten Fläche unter der Kurve und der Suppressionsfläche

3.2 BESTIMMUNGSMETHODEN

Die Methoden zur Analyse der Blutparameter sind im Folgenden dargestellt.

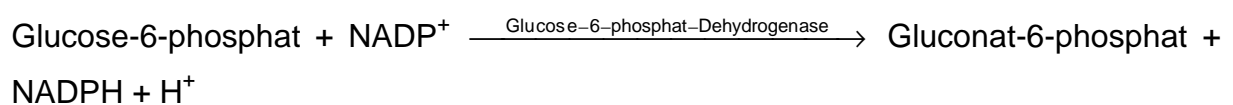
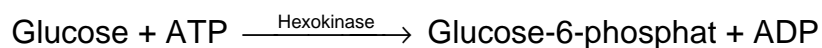
3.2.1 Glucose

Die Verarbeitung des Natrium-Fluorid-versetzten Serums zur Blutzuckermessung erfolgte auf dem Analysator Hitachi System 717.

Testmethode: Hexokinase / Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (enzymatisch-kolorimetrisch).

Testkit: *Gluko-quant Glucose/HK* von Boehringer, Mannheim.

Die Bestimmung verläuft nach folgendem Testprinzip:



3.2.2 Insulin

Die Insulinmessung wurde auf einem IMx-Analysator der Fa. Abbott, Wiesbaden, vorgenommen.

Testmethode: Mikropartikel-Enzymimmunoassay (MEIA).

Testkit: *IMx Insulin Assay*, Fa. Abbott, Wiesbaden.

Testprinzip: Der Mikropartikel-Enzymimmunoassay beruht auf dem Prinzip, daß mit monoklonalen Anti-Insulin-Antikörpern beschichtete Mikropartikel zu der Probe gegeben und im Anschluß an eine Glasfibernmatrix gebunden werden. Zum Nachweis dieser Antikörper-Insulin-Komplexe wird zunächst ein Anti-Insulin (Maus) / Alkalische Phosphatase-Konjugat daran gebunden und dazu ein Substrat, das 4-Methylumbelliferyl-Phosphat gegeben. Das dabei entstehende fluoreszierende Produkt wird mit Hilfe des MEIA-Meßsystems des IMx-Gerätes gemessen.

Bei der Insulinmessung mit dem IMx Insulin Assay besteht keine Kreuzreaktivität mit Proinsulin (<0,005%).

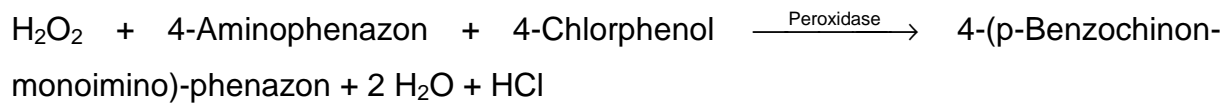
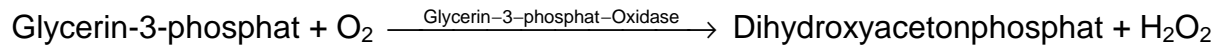
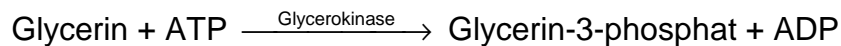
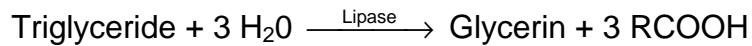
3.2.3 Lipidparameter

Die Bestimmung der folgenden Parameter erfolgte auf dem Hitachi System 911 mit den entsprechenden enzymatisch-kolorimetrischen Bestimmungsmethoden.

3.2.3.1 Triglyceride

Testkit: *Triglyceride GPO-PAP (TRIG) Automated Analysis*, Boehringer, Mannheim.

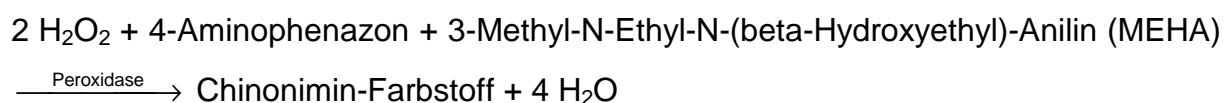
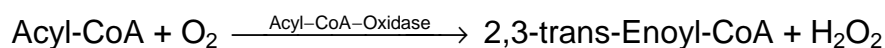
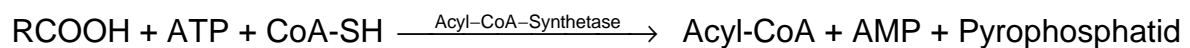
Testprinzip: Die Triglyceride werden enzymatisch gespalten und das freiwerdende Glycerin mit einer Farbreaktion nachgewiesen. Dabei wird das in der Probe enthaltene freie Glycerin miterfaßt. Zur Ermittlung der genauen Triglycerid-Konzentration wurde die Konzentration des freien Glycerins von dem gemessenen Wert abgezogen.



3.2.3.2 Freie Fettsäuren

Testkit: *NEFA C*, Wako Chemicals GmbH, Neuss.

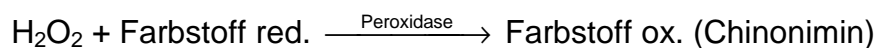
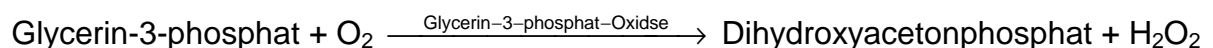
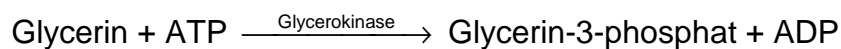
Testprinzip:



3.2.3.3 Freies Glycerin

Testkit: *Freies Glycerin*, WAK-Chemie Medical GmbH, Bad Homburg.

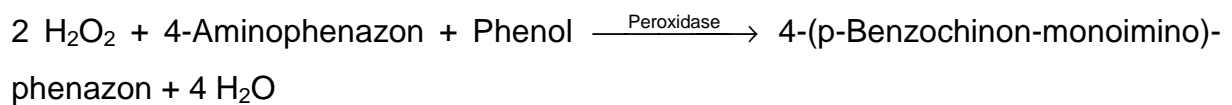
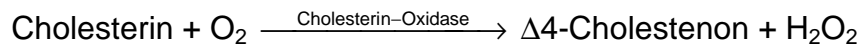
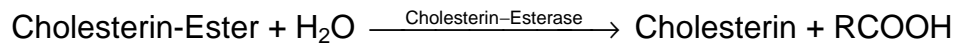
Testprinzip:



3.2.3.4 Gesamtcholesterin

Testkit: *CHOL*, Boehringer, Mannheim.

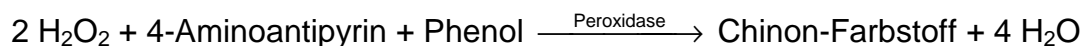
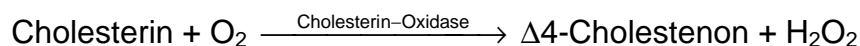
Testprinzip:



3.2.3.5 Freies Cholesterin

Testkit: *Free Cholesterol C*, Fa. Wako Chemicals GmbH, Neuss.

Testprinzip:



3.2.3.6 Verestertes Cholesterin

Die Konzentration des veresterten Cholesterins wurde aus der Differenz des Gesamtcholesterins und des freien Cholesterins errechnet:

Verestertes Cholesterin (mg/dl) = Gesamtcholesterin (mg/dl) – freies Cholesterin (mg/dl)

3.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Analyse der Studienergebnisse erfolgte mit dem Softwarepaket SPSS für Windows Version 6.1.3 (deutsch), *Statistical Package for the Social Sciences*.

Zur Ermittlung der Signifikanz von Mittelwertunterschieden wurden die Stichproben zunächst auf Normalverteilung getestet. Dazu wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewandt. Falls keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung ermittelt

wurde, erfolgte der Mittelwertvergleich mit Hilfe der t-Tests. Zum interindividuellen Vergleich zweier Stichproben kam der t-Test nach Student zur Anwendung, zum intra-individuellen Vergleich der t-Test für gepaarte Stichproben.

Fand sich eine nicht normalverteilte Variable, wurde mit Hilfe eines nichtparametrischen Tests auf Stichprobenunterschied getestet. Der interindividuelle Vergleich zweier unabhängiger Variablen erfolgte mit dem Mann-Whitney U-Test, der intra-individuelle Vergleich zweier abhängiger Stichproben mit dem Wilcoxon-Test.

Die Untersuchung der Konzentrationskurven auf Veränderungen über die interessierende Zeitphase hinweg wurde mit Hilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwiederholungen durchgeführt. Dazu kam die Prozedur MANOVA des SPSS zum Einsatz. Bei Signifikanz wurden die einzelnen benachbarten Meßzeitpunkte paarweise auf Mittelwertunterschiede getestet, da im SPSS-Paket der Version 6.1.3 kein a posteriori-Test für abhängige Stichproben zur Verfügung stand.

Zur Überprüfung des Einflusses der Gruppenzugehörigkeit auf den Verlauf der Stoffwechselfparameter während der Tests wurde eine Varianzanalyse mit Meßwiederholung durchgeführt. Auch hierbei kam die Prozedur MANOVA zur Anwendung. Durch Einbeziehung eines Zeitfaktors in diese Varianzanalyse wurde die Beurteilung des Verlaufs der Konzentrationskurven ermöglicht. Zum Vergleich der Veränderungen des Zeitverlaufs von Test 1 auf Test 2 wurde die Testnummer als zweiter abhängiger Faktor in die Varianzanalyse eingeschlossen.

Die Prüfung auf Mittelwertunterschiede zwischen mehr als zwei Gruppen erfolgte auch mit der Multivarianzanalyse. Die Unterschiede zwischen den Einzelgruppen wurde bei Varianzenhomogenität, die mit dem Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen geprüft wurde, mit Hilfe des Post-Hoc-Tests Tukey, bzw. bei nicht nachgewiesener Varianzenhomogenität mit dem Dunnett-T3 Test ermittelt.

Die Signifikanzniveaus wurden folgendermaßen festgelegt:

nicht signifikant	$p > 0,05$	n.s.
signifikant	$p < 0,05$	*
hoch signifikant	$p < 0,01$	**
höchst signifikant	$p < 0,001$	***

Der statistische Zusammenhang zweier Parameter wurde mit Hilfe der Pearson-Korrelation bei normalverteilten und mit der Rangkorrelation nach Spearman bei nicht-normalverteilten Variablen ermittelt.

Der ermittelte Zusammenhang wurde mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten r folgendermaßen beschrieben:

$r \leq 0,2$	sehr geringe Korrelation
$0,2 < r \leq 0,5$	geringe Korrelation
$0,5 < r \leq 0,7$	mittlere Korrelation
$0,7 < r \leq 0,9$	hohe Korrelation
$r > 0,9$	sehr hohe Korrelation

4 RESULTATE

4.1 VERÄNDERUNG DER GLUCOSETOLERANZ DURCH ORALE FETTGABE

Das Testdesign der Studie ermöglichte die Beurteilung des Einflusses von oral aufgenommenem Fett auf die intravenöse Glucosetoleranz der Versuchsteilnehmer. Der bei Test 1 ermittelte Glucose- und Insulinverlauf im Nüchternzustand soll deshalb mit dem Verlauf bei Test 2, also 4 Stunden nach einer triglyceridreichen Fettbelastung, verglichen werden. Außerdem sollen die entsprechenden Konzentrationsverläufe der Lipidparameter während des Testablaufs beobachtet werden. Zur Darstellung der Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit KHK werden die Vergleiche bei diesen beiden Gruppen getrennt durchgeführt.

Der Verlauf der Konzentrationskurven der gemessenen Parameter während der Tests wurde in verschiedene Phasen gegliedert. Die korrespondierenden Abnahmezeitpunkte beider Tests erhielten dieselben Nummern. So werden die Plasmakonzentrationen von Insulin und Glucose vor Injektion des Glucosebolus bei Test 1 von den Abnahmenummern 2 und 3 repräsentiert. Die Zeitpunkte mit den Nummern 2 und 3 bei Test 2 bezeichnen ebenfalls den Zustand vor der i.v.-Glucosebelastung, aber 4 Stunden nach oraler Fettaufnahme (Abbildung 6 und Abbildung 7). Die Abnahmenummer 1 des Test 2 wurde dem Nüchternzustand vor Aufnahme des Fetttrunks zugeordnet. Die Abnahmenummern 1 bis 3 stellen somit die Zeit vor Glucoseinjektion dar und werden im Folgenden mit Phase A bezeichnet. Darauf folgte der eigentliche Glucosetoleranztest über den Zeitraum von 3 Stunden mit den Abnahmezeitpunkten 4 bis 21. Dieser gliederte sich in eine frühe Phase B mit den Nummern 4 bis 14, welche die ersten 30 Minuten nach Glucoseinjektion umfaßte. Darauf folgte die späte Phase C des i.v.-Glucosetoleranztests, die von den Nummern 14 bis 19, also von 30 Minuten bis 120 Minuten nach Glucosegabe, reichte.

Die letzte Stunde des Glucosetoleranztests wurde als Phase D bezeichnet, mit den Abnahmenummern 19 bis 21. Zur Erfassung der späten Postprandialphase wurde 9 Stunden nach oraler Fettgabe bei Test 2 eine Probe mit der Nummer 22 abgenommen, die der Phase E zugeordnet wurde.

Diese Einteilung ist in Abbildung 10 dargestellt, die den Mittelwertverlauf der Glucose- und Insulinkonzentrationen aller Testteilnehmer zeigt.

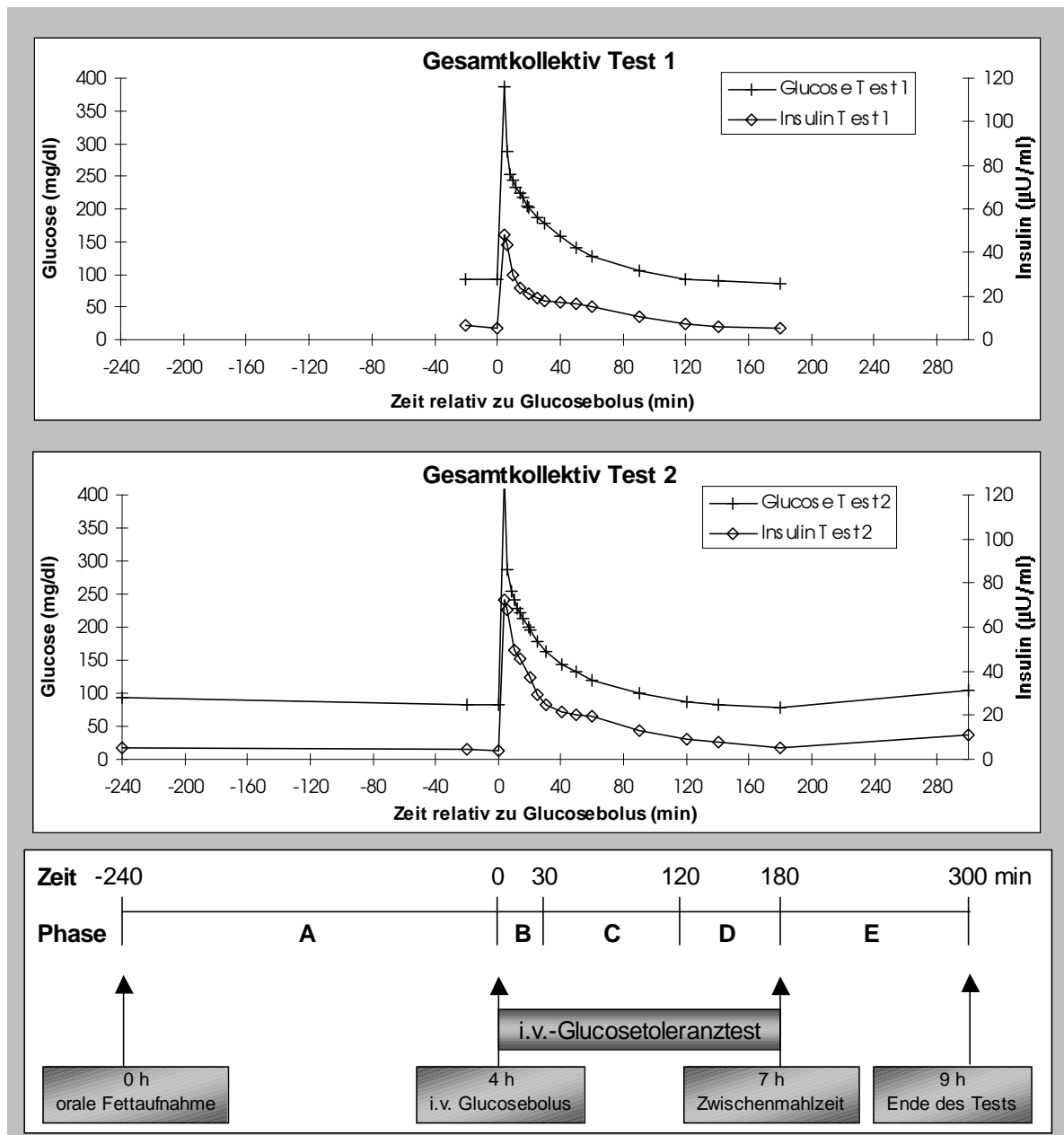


Abbildung 10: Einteilung des Glucose- und Insulinverlaufs in unterschiedliche Phasen. Darstellung der Mittelwerte aller Versuchsteilnehmer (n = 33)

Nun folgt die Beschreibung der verschiedenen Phasen bei Test 1 und Test 2 getrennt nach KHK-Patienten und Normalpersonen zur Beobachtung der unterschiedlichen Reaktion der Glucosetoleranz auf die orale Fettbelastung.

4.1.1 Verlauf der Glucose- und Insulinkonzentrationen

In Tabelle 6 sind die Glucose- und Insulinwerte der Phase A vor Glucoseinjektion für die gesunden Probanden sowie die Gruppe der KHK-Patienten dargestellt.

		Glucosekonzentration (mg/dl)			Insulinkonzentration (μ U/ml)		
		Abnahme 1	Abnahme 2	Abnahme 3	Abnahme 1	Abnahme 2	Abnahme 3
Gesunde Probanden	Test 1	89 \pm 6 n.s. 89 \pm 7			6,2 \pm 2,1 * 5,3 \pm 1,7		
	Test 2	90 \pm 8 ***	81 \pm 6 n.s.	81 \pm 5	4,1 \pm 1,7 n.s.	3,6 \pm 2,2 n.s.	3,1 \pm 2,4
Patienten mit KHK	Test 1	95 \pm 9 n.s. 95 \pm 8			6,5 \pm 3,0 * 5,5 \pm 2,2		
	Test 2	96 \pm 6 ***	85 \pm 6 n.s.	83 \pm 5	6,6 \pm 2,8 **	5,2 \pm 1,9 n.s.	5,1 \pm 1,8

Tabelle 6: **Glucose- und Insulinkonzentrationen vor Glucoseinjektion bei Test 1 und Test 2 (MW \pm SD, Signifikanzniveau des Mittelwertvergleiches zwischen den Abnahmezeitpunkten)**

Der statistische Vergleich der Konzentrationen zu den Zeitpunkten 2 und 3 zeigt keinen signifikanten Unterschied in der Glucosekonzentration zwischen diesen Meßwerten in beiden Gruppen. Allerdings findet sich bei Test 1 eine einfache Signifikanz ($p < 0,05$) zwischen den Insulinkonzentrationen der Zeitpunkte 2 und 3 in beiden Gruppen, der eventuell auf einem Verdünnungseffekt durch die Kochsalzinfusion beruht, während bei Test 2 statistisch kein Einfluß auf die Insulinkonzentration nachweisbar ist.

Zur Beurteilung der Veränderung der Glucose- und Insulinkonzentrationen nach oraler Fettaufnahme kann der Mittelwertvergleich von Abnahmenummer 1 mit Nummer 2 bei Test 2 herangezogen werden. Während der 3 Stunden und 40 Minuten kommt es zu einem geringen aber hoch signifikanten ($p < 0,01$) Abfall der Glucose- und Insulinspiegel. Eine Ausnahme bildet der Insulinverlauf der gesunden Probanden, deren Insulinkonzentrationen hier nicht signifikant voneinander abwichen (Ergebnisse in Tabelle 6).

Die Beobachtung der Veränderungen der Glucosetoleranz nach oraler Fettaufnahme läßt sich durch Vergleich der Phasen B, C und D zwischen den beiden Tests erreichen. Nach Injektion des Glucosebolus mit steilem Anstieg der Glucosekonzentration im Plasma erfolgt die glucosevermittelte Insulinausschüttung. Entsprechend dem Glucoseabstrom kommt es während der Phase B (Abbildung 10), also innerhalb der ersten 30 Minuten, zu einem schnellen Abfall der

Insulinkonzentration. In der darauf folgenden Phase C und D verläuft die Glucose- und Insulinkonzentrationskurve flacher.

Der erneute Anstieg von Glucose und Insulin während Phase E bei Test 2 läßt sich durch die aufgenommene Zwischenmahlzeit zum Zeitpunkt 180 Minuten nach i.v. Glucosegabe erklären.

Der Vergleich der Zeitdauer bis zum Erreichen der Ausgangskonzentrationen von Insulin und Glucose (Tabelle 7) zeigt, daß bei Test 2 in beiden Gruppen die Ausgangswerte sowohl für Glucose als auch für Insulin später erreicht werden, als bei Test 1. Außerdem liegt dieser Zeitpunkt bei den gesunden Probanden früher als bei den KHK-Patienten.

		Zeit nach Glucoseinjektion		
		60 min	120 min	180 min
Gesunde Probanden (n=17)	Insulin Test 1	0%	65%	82%
	Insulin Test 2	6%	47%	76%
	Glucose Test 1	18%	100%	100%
	Glucose Test 2	29%	71%	76%
Patienten mit KHK (n=16)	Insulin Test 1	0%	25%	75%
	Insulin Test 2	0%	0%	25%
	Glucose Test 1	0%	44%	88%
	Glucose Test 2	0%	13%	94%

Tabelle 7: Prozentualer Anteil der Testteilnehmer, die zum angegebenen Zeitpunkt die Ausgangskonzentration von Insulin bzw. Glucose wieder erreicht haben

Bei Betrachtung der Konzentrationskurven für Glucose während des eigentlichen i.v.-Glucosetoleranztests lassen sich kaum Unterschiede zwischen Test 1 und Test 2 sowohl bei den Probanden (Abbildung 11) als auch den KHK-Patienten erkennen (Abbildung 12). Die vorherige Fettaufnahme scheint am Glucoseverlauf nichts zu ändern, erkennbar am weitgehend identischen Konzentrationsverlauf während des Toleranztests.

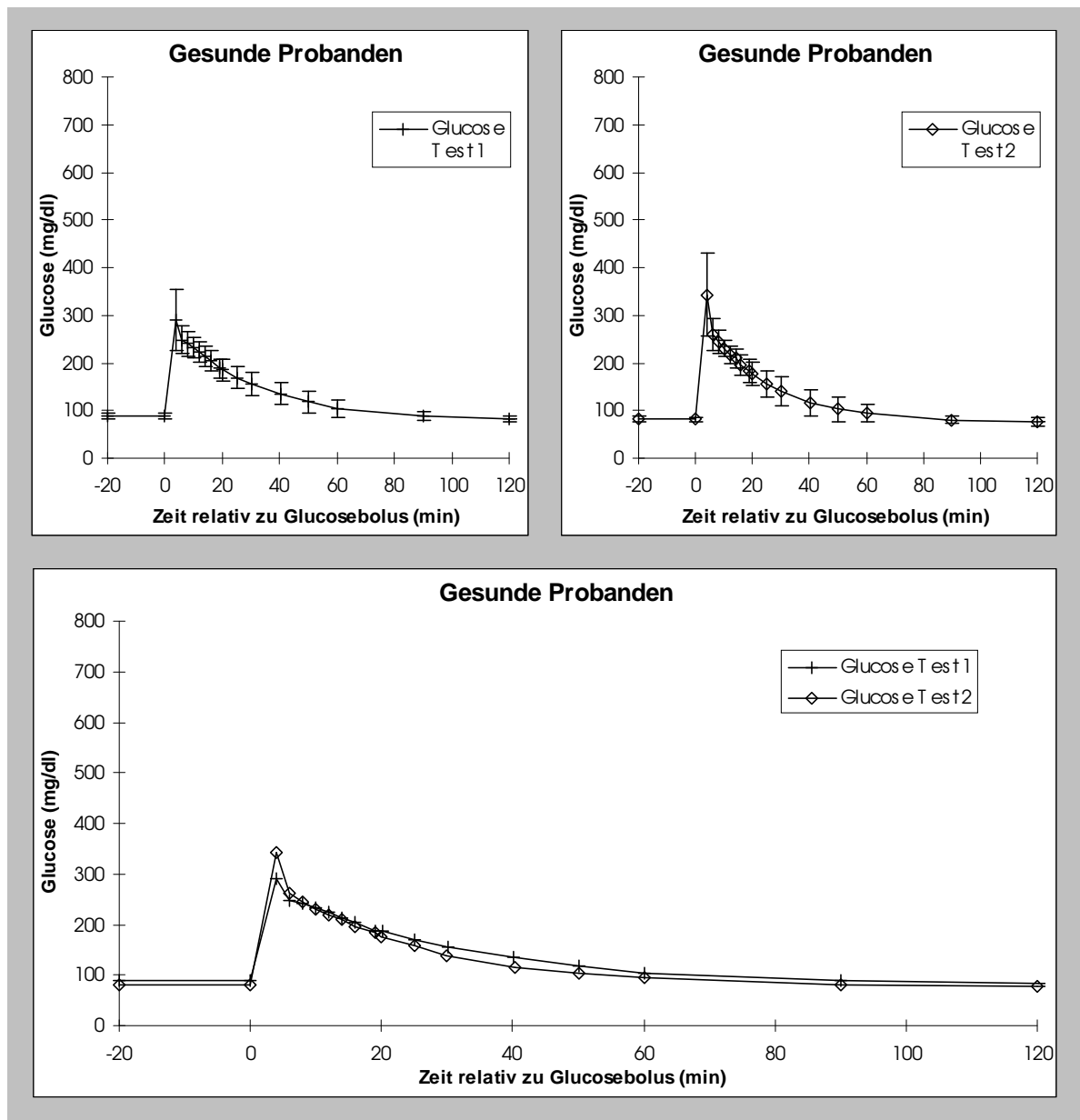


Abbildung 11: Verlauf der Glucosekonzentrationen während des i.v.-Glucosetoleranztests (Phase B und C) bei den gesunden Probanden. Oben getrennte Darstellung ($MW \pm SD$), unten Projektion der Kurven von Test 1 und Test 2 übereinander ohne Standardabweichung

Es fällt auf, daß der mittlere Anstieg der Blutglucose nach Injektion des Bolus bei den KHK-Patienten deutlich über der Konzentration der Probanden liegt, gefolgt von einem schnellen Glucoseabstrom. Die breite Streuung der Konzentrationen insbesondere der ersten Messungen nach Injektion der Glucoselösung deutet jedoch auf einen individuell unterschiedlichen Verlauf des Glucosetoleranztests hin.

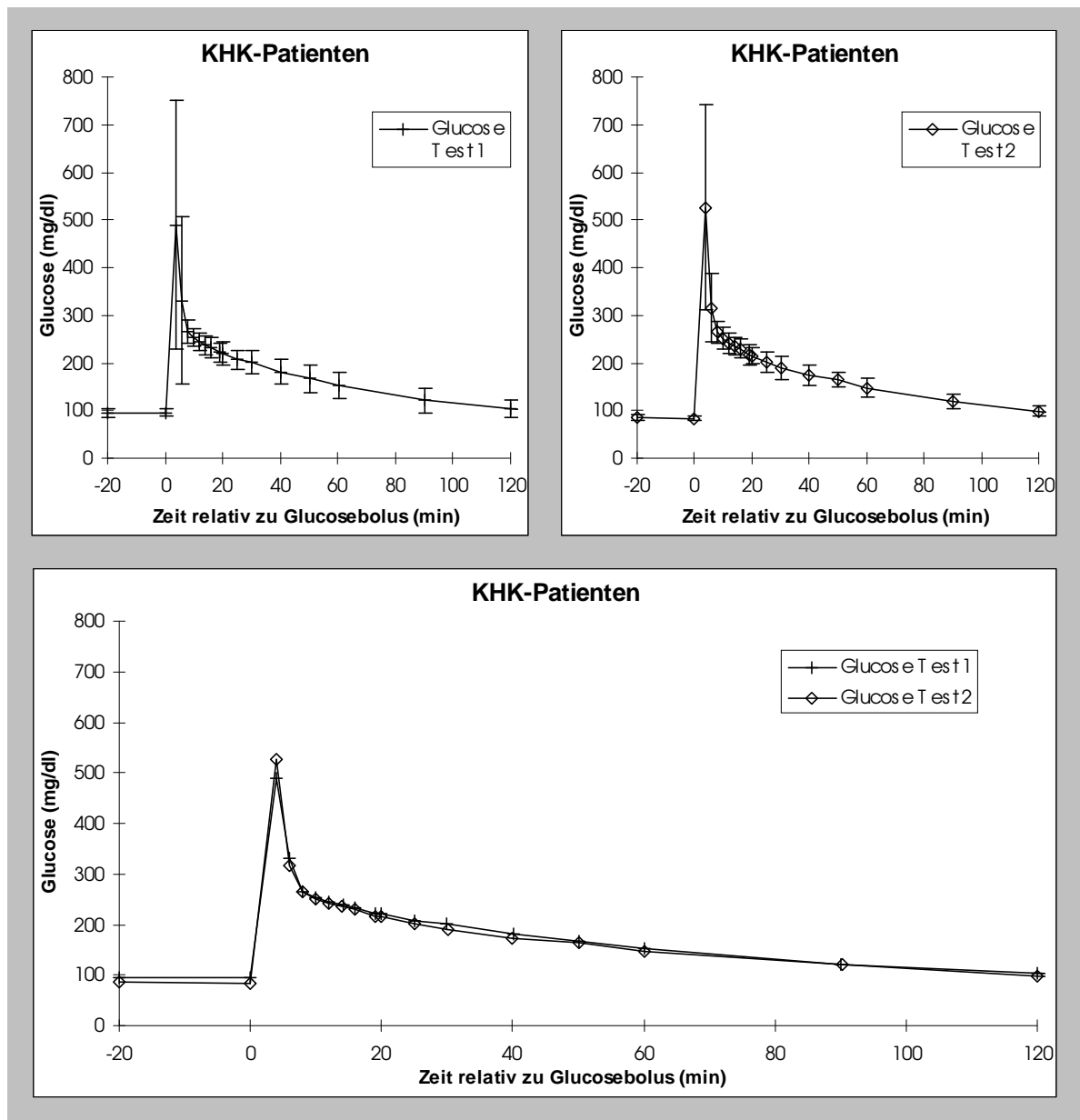


Abbildung 12: Verlauf der Glucosekonzentrationen während des i.v.-Glucosetoleranztests (Phase B und C) bei den Patienten mit KHK. Oben getrennte Darstellung ($MW \pm SD$), unten Projektion der Kurven von Test 1 und Test 2 ohne Standardabweichung

Anders als beim Blutzuckerverlauf zeigen sich deutliche Unterschiede in der glucosestimulierten Insulinantwort nach oraler Fettaufnahme. Obwohl es nach Fettgabe bei Test 2, wie aus Tabelle 6 ersichtlich ist, vor der Glucoseinjektion noch zu keinem Anstieg der Insulinkonzentration kommt, ist die Insulinantwort nach Bolusgabe deutlich größer als bei Test 1 ohne vorherige Fettaufnahme. Dies zeigt sich sowohl bei den Probanden (Abbildung 13) als auch bei den KHK-Patienten (Abbildung 14). Letztere unterscheiden sich von den Gesunden durch eine deutlich protrahierte Insulinerhöhung bei Test 2 während Phase C. In dieser Phase sind bei den gesunden Probanden bereits wieder die Ausgangskonzentrationen erreicht. Die

Insulinkonzentrationen sind auch durch eine breite interindividuelle Streuung insbesondere bei Phase B gekennzeichnet.

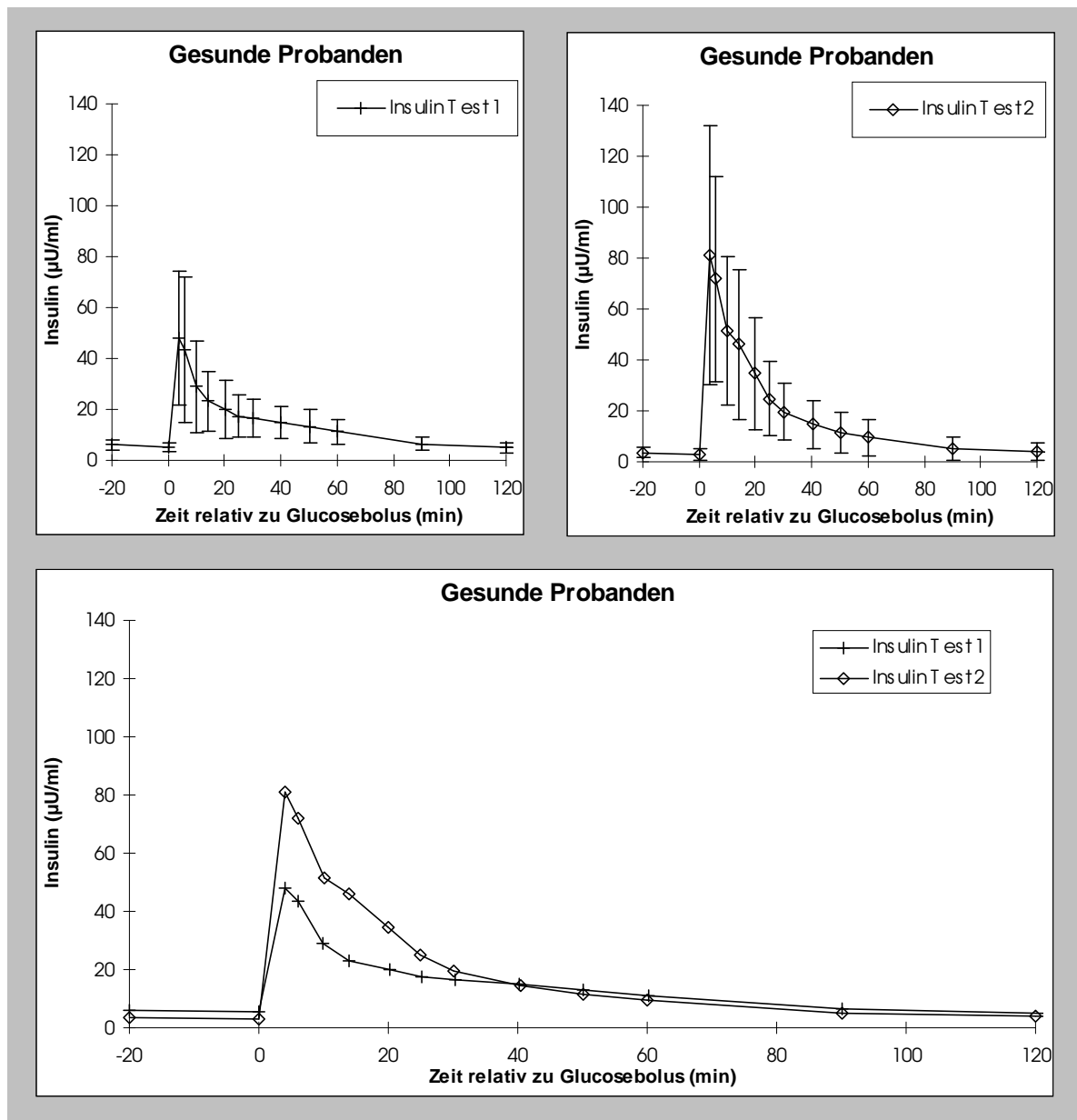


Abbildung 13: Verlauf der Insulinkonzentrationen während des i.v.-Glucosetoleranztests (Phase B und C) bei den gesunden Probanden. Oben getrennte Darstellung (MW \pm SD), unten Projektion der Kurven von Test 1 und Test 2 ohne Standardabweichung

Die Varianzanalyse unter Einbeziehung des Zeitfaktors während Phase B und C ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Konzentrationsverlauf der Glucose zwischen Test 1 und Test 2 ($p = 0,257$ bei gesunden Probanden, $p = 0,27$ bei den KHK-Patienten). Als Zeitfaktor wurden die Meßzeitpunkte mit der Abnahmenummer 3, 12, 15, 17, 18 und 19 definiert, das entspricht den ebenfalls während der 120 Minuten des i.v. Glucosetoleranztests festgelegten Lipidmeßzeitpunkten (Kapitel 3.1.2). Der Kurvenverlauf der Insulinkonzentration zeigt

höchst signifikante Unterschiede zwischen beiden Tests ($p < 0,001$ in beiden Gruppen).

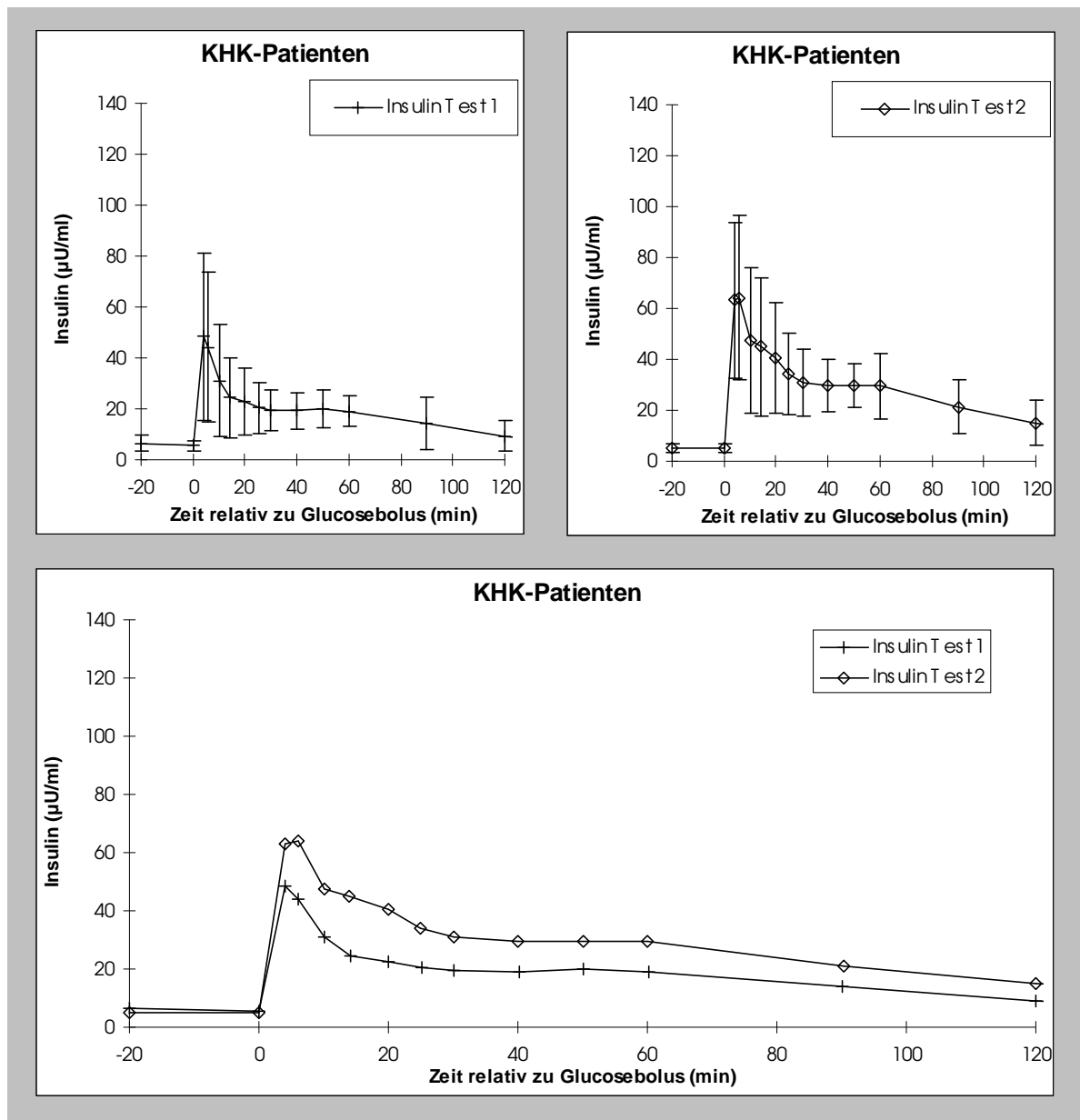


Abbildung 14: Verlauf der Insulinkonzentrationen während des i.v.-Glucosetoleranztests (Phase B und C) bei den Patienten mit KHK. Oben getrennte Darstellung (MW ± SD), unten Projektion der Kurven von Test 1 und Test 2 ohne Standardabweichung

Die geschilderten Unterschiede der mittleren Verläufe von Insulin- und Glucosekonzentration sollen zur Interpretation der Veränderungen im Postprandialstoffwechsel durch Fettaufnahme statistisch belegt werden. Hierzu wird zunächst der intra-individuelle Paarvergleich mit unterschiedlichen Methoden zur Berechnung der Glucosetoleranz herangezogen. Der statistische interindividuelle Vergleich der beiden Gruppen erfolgt in Kapitel 4.2.

4.1.2 Messung der Glucosetoleranz mit dem i.v.-Glucosetoleranztests

Zum statistischen Vergleich der Verläufe werden die Flächen unter der Glucose- und der Insulinkurve berechnet und mittels Paarvergleich getestet. Von den im Folgenden berechneten Flächen unter den Kurven (AUC) werden nicht die Basalwertflächen subtrahiert, da die Höhe der absoluten Werte eine genauere Vergleichbarkeit der Stoffwechselfparameter untereinander erlaubt.

Zur Darstellung der beobachteten Unterschiede zwischen der frühen Insulinantwort innerhalb der ersten 30 Minuten und der Spätphase werden die Flächen getrennt nach Phase B und C aufgeführt (Abbildung 15).

Die beobachtete Übereinstimmung der Mittelwertkurven für die Glucosekonzentrationen läßt sich im Paarvergleich von Test 1 mit Test 2 bestätigen. Die Flächen unter den Glucosekurven weichen bei Phase B in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander ab. Allerdings ergibt sich für die spätere Phase C bei den gesunden Probanden während Test 2 ein signifikanter Abfall ($p = 0,02$) der Glucose-AUC.

Die deutliche Zunahme der Insulinsekretion nach vorausgegangener oraler Fettaufnahme in der frühen Phase B äußert sich in einem höchst signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) in beiden Gruppen. Wie die Mittelwertkurven schon verdeutlichen, bestätigt sich für die späte Phase C, daß die Gesunden keine abweichende Insulinausschüttung von Test 1 auf Test 2 zeigen und die KHK-Patienten einen höchst signifikanten Anstieg ($p < 0,001$) aufweisen.

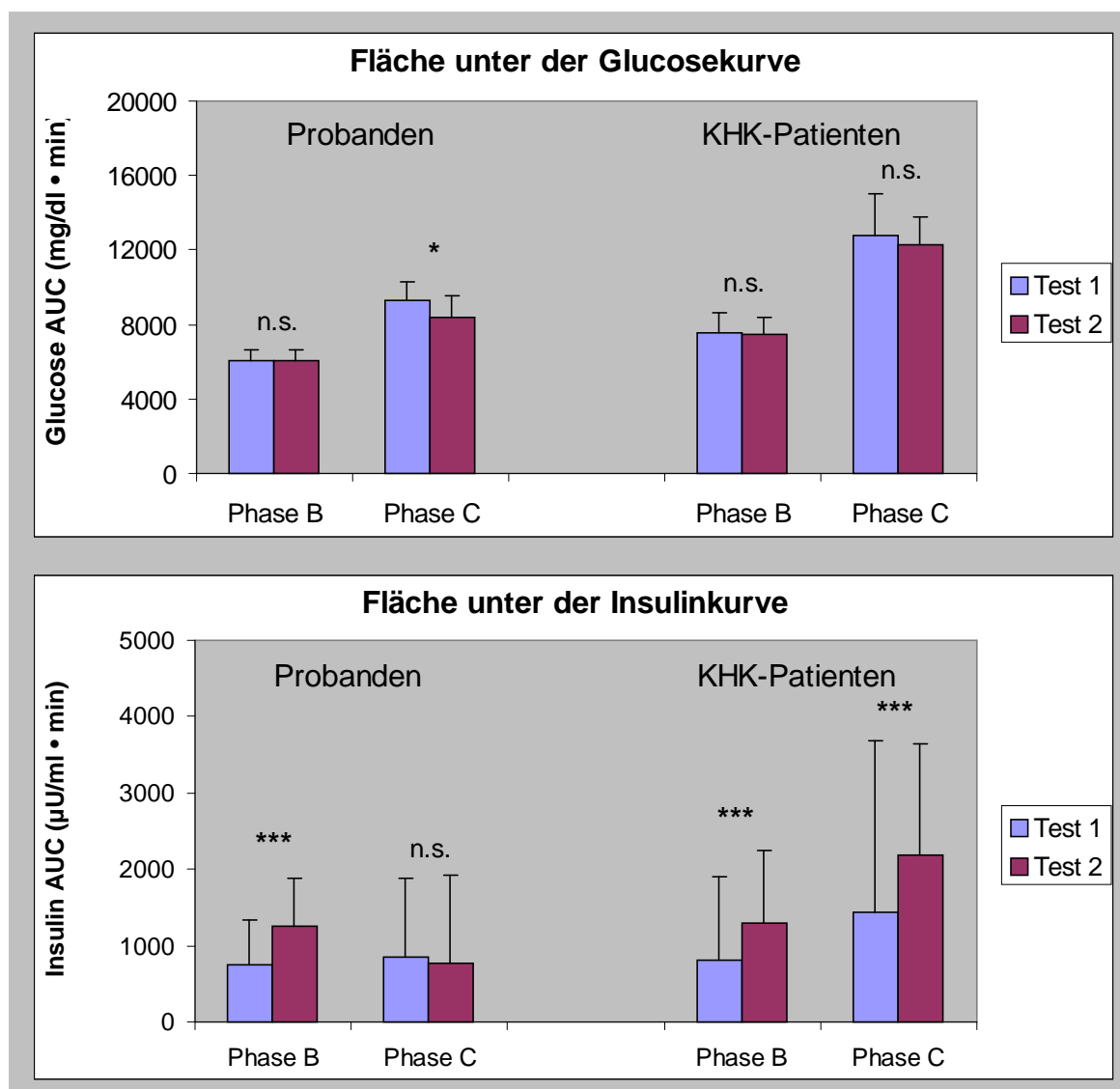


Abbildung 15: Vergleich der Glucose- und Insulinflächen (AUC) von Test 1 und Test 2 getrennt nach Phase B und C (MW \pm SD) bei gesunden Probanden (n=17) und KHK-Patienten (n=16)

Als weiterer Parameter der Glucosetoleranz wurde das Insulinkrement als Maß der frühen Insulinausschüttung berechnet (Kapitel 3.1.5.2). Die Gegenüberstellung der Ergebnisse ist aus Tabelle 8 ersichtlich. Es zeigt sich, daß die jeweiligen Werte zwischen Gesunden und Patienten statistisch nicht signifikant verschieden sind, aber bei Test 2 eine deutlich höhere frühe Insulinsekretion in beiden Gruppen beobachtet wird.

	Insulininkrement ($\mu\text{U/ml}$)		
	Test 1	vs.	Test 2
Gesunde Probanden	40,1 \pm 25,8	***	73,1 \pm 43,9
vs.	n.s.		n.s.
Patienten mit KHK	40,3 \pm 30,5	***	61,2 \pm 33,6

Tabelle 8: Vergleich der Insulininkrementwerte (MW \pm SD) von Test 1 und Test 2 bei gesunden Probanden (n=17) und KHK-Patienten (n=16)

Zur Beurteilung, ob diese Erhöhung der Insulinkonzentration während Test 2 auch mit einer Beschleunigung der Glucoseverstoffwechselung einhergeht, wurden die Veränderungen von Test 1 auf Test 2 für beide Konzentrationsverläufe in Abbildung 16 und Abbildung 17 dargestellt (Kapitel 3.1.5.2). Der Verlauf in Abbildung 16 zeigt, daß bei den Probanden nach etwa einer halben Stunde bei den Insulin- und Glucosekonzentrationen keine statistisch nachweisbaren Unterschiede zwischen Test 1 und Test 2 bestehen.

In Abbildung 17 hingegen wird für die KHK-Patienten gezeigt, daß die Glucosekonzentrationen keine Unterschiede zwischen beiden Tests zeigen, daß jedoch die Insulinkonzentration während des gesamten Glucosetoleranztests nach Fettaufnahme (Test 2) erhöht gegenüber Test 1 bleibt.

Die sehr hohe Standardabweichung der Glucosedifferenz der ersten beiden Abnahmezeitpunkte bei den KHK-Patienten deutet auf eine Verfälschung der Werte nach Glucoseinjektion hin. Trotz Anlage der Infusion über den Venenzugang und großzügigem Vorziehen von Blut, das verworfen wurde, könnte es dennoch bei den Patienten zu einer Vermischung mit Resten der Injektionslösung gekommen sein. Die gesunden Probanden zeigen eine plausiblere Schwankung der Glucosedifferenzen während der frühen Abnahmezeitpunkte. Solche Verfälschungen sind beim Insulin nicht zu erwarten.

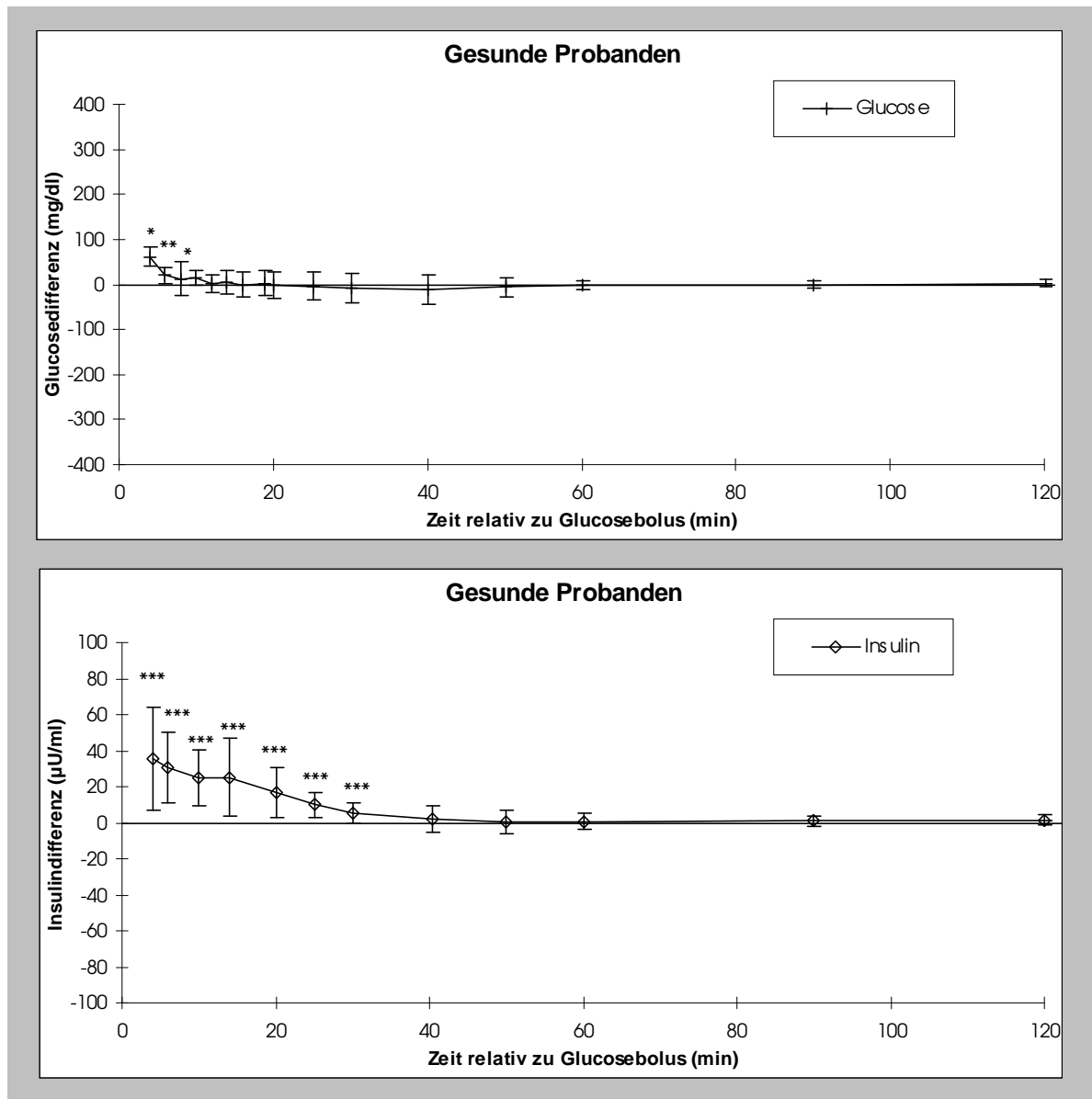


Abbildung 16: Relative Veränderung der Glucose- und Insulinkonzentrationen nach i.v.-Glucoseinjektion von Test 1 auf Test 2 (Berechnung siehe Kapitel 3.1.5.2) der gesunden Probanden (n=17). Positive Werte zeigen eine Zunahme nach Fettaufnahme (Test 2) an, negative Werte eine Abnahme. Die angegebenen Signifikanzen beziehen sich auf den Mittelwertvergleich der Änderung gegenüber der basalen Konzentration zwischen Test 1 und Test 2. Nicht signifikante Unterschiede wurden nicht gekennzeichnet

Durch die orale Fettaufnahme ändert sich zwar der Verlauf der Glucosekonzentration während des i.v.-Glucosetoleranztest nur gering, aber der überproportionale Anstieg des Insulins zeigt eine Abnahme der Insulinwirksamkeit an. Diese besteht bei beiden Gruppen in der Anfangsphase von 30 Minuten nach Glucoseinjektion, bei den Patienten läßt sie sich auch noch in der späten Phase bis 2 Stunden nach i.v.-Bolus nachweisen, während sich bei den Gesunden hier wieder die gleichen Insulin- und Glucosebedingungen wie ohne Fettaufnahme eingestellt haben.

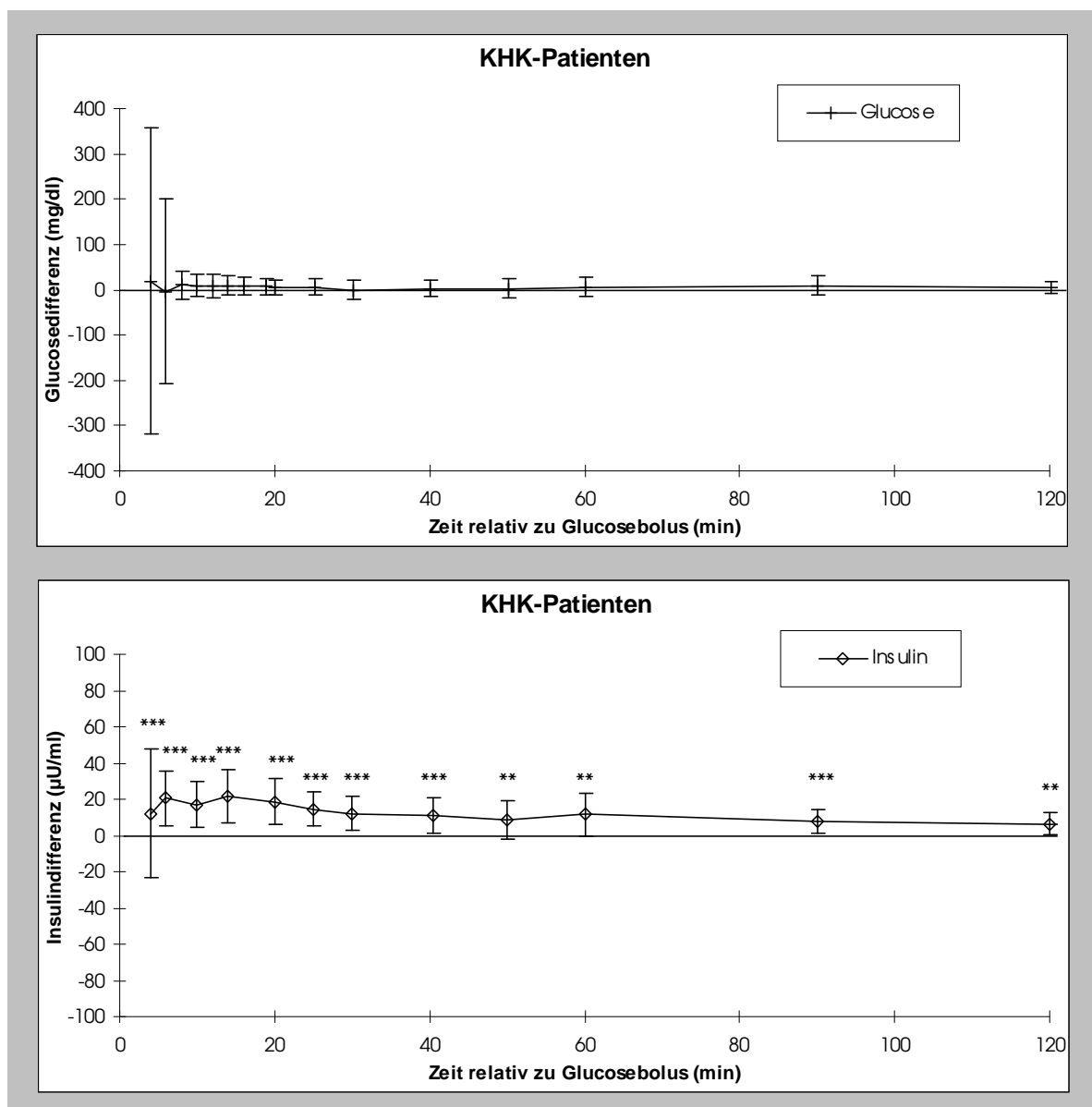


Abbildung 17: Relative Veränderung der Glucose- und Insulinkonzentrationen nach i.v.-Glucoseinjektion von Test 1 auf Test 2 (Berechnung siehe Kapitel 3.1.5.2) der KHK-Patienten (n=16). Positive Werte zeigen eine Zunahme nach Fettaufnahme (Test 2) an, negative Werte eine Abnahme. Die angegebenen Signifikanzen beziehen sich auf den Mittelwertvergleich der Änderung gegenüber der basalen Konzentration zwischen Test 1 und Test 2. Nicht signifikante Unterschiede wurden nicht gekennzeichnet

Die Beschreibung der Glucosetoleranz mit Hilfe der Berechnung des K-Wertes erlaubt nur die Beurteilung der frühen Phase B (Kapitel 3.1.5.1). Die Gegenüberstellung der Veränderung des K-Wertes von Test 1 auf Test 2 (Abbildung 18) zeigt für die Kontrollgruppe und die KHK-Patientengruppe keine statistische Signifikanz. Dies bestätigen die Ergebnisse der AUC-Berechnung für die Phase B (Abbildung 15), die in beiden Gruppen bei ausschließlicher Betrachtung der Glucose ohne Berücksichtigung des Insulinverlaufs auch keine nachweisbaren Veränderungen der Glucosetoleranz unter vorheriger Fettaufnahme zeigten.

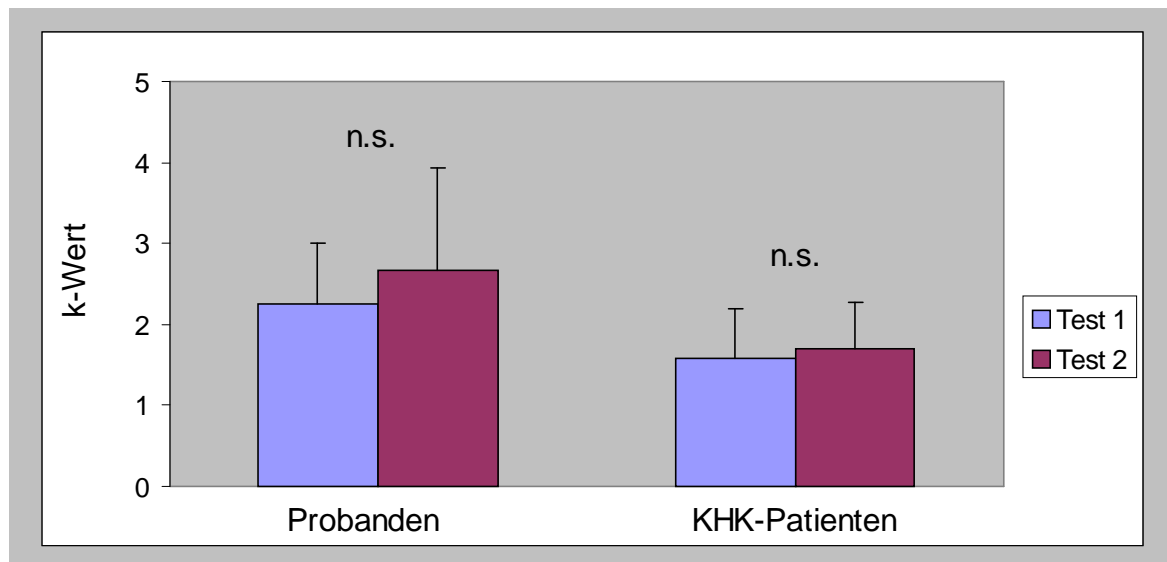


Abbildung 18: Vergleich der K-Werte von Test 1 mit Test 2 (MW \pm SD) für die Probanden- (n=17) und KHK-Gruppe (n=16)

4.1.3 Veränderung der Lipidparameter nach oraler Fettbelastung

Die Kontrolle des Einflusses einer oral aufgenommenen Fettmahlzeit auf die Parameter des Lipidstoffwechsels erfolgte durch Bestimmung von Triglyceriden (TG), freien Fettsäuren (FFA), freiem Glycerin (FG), Gesamtcholesterin (GC), freiem Cholesterin (FC) und verestertem Cholesterin (VC) während beider Tests (Kapitel 3.1.2). Hier werden die Unterschiede des Konzentrationsverlaufs dieser Meßgrößen zwischen Test 1 und Test 2 getrennt für beide Gruppen beschrieben. Die Konzentrationsveränderungen durch die orale Fettgabe werden mit Hilfe der Flächen unter den Kurven (AUC) der entsprechenden Lipidparameter berechnet. Dazu wird die AUC von Test 1 mit Test 2 während der ersten 120 Minuten nach Glucoseinjektion (Phase B + Phase C) verglichen.

Tabelle 9 zeigt die Veränderungen der Lipidwerte durch die orale Fettgabe vor i.v.-Glucoseinjektion. Dazu werden die Abnahmezeitpunkte 1 und 2, also 3 Stunden 40 Minuten später, von Test 2 miteinander verglichen.

	Triglyceride (mg/dl)			Freie Fettsäuren (mmol/l)			Freies Glycerin (mg/dl)		
	Zeitpkt. 1	vs.	Zeitpkt. 2	Zeitpkt. 1	vs.	Zeitpkt. 2	Zeitpkt. 1	vs.	Zeitpkt. 2
Gesunde Probanden	91 ± 64	**	135 ± 78	0,478 ± 0,29	***	0,817 ± 0,27	0,948 ± 0,35	n.s.	0,982 ± 0,26
Patienten mit KHK	136 ± 81	***	196 ± 107	0,428 ± 0,18	***	0,723 ± 0,16	0,789 ± 0,18	n.s.	0,867 ± 0,15

	Gesamtcholesterin (mg/dl)			Freies Cholesterin (mg/dl)			Verest. Cholesterin (mg/dl)		
	Zeitpkt. 1	vs.	Zeitpkt. 2	Zeitpkt. 1	vs.	Zeitpkt. 2	Zeitpkt. 1	vs.	Zeitpkt. 2
Gesunde Probanden	178 ± 30	**	166 ± 24	53 ± 9	n.s.	55 ± 8	125 ± 22	***	111 ± 20
Patienten mit KHK	178 ± 25	**	170 ± 22	50 ± 10	n.s.	53 ± 11	128 ± 18	***	117 ± 16

Tabelle 9: Vergleich der Lipidwerte nüchtern und nach oraler Fettgabe (MW ± SD) während Test 2 bei gesunden Probanden (n=17) und KHK-Patienten (n=16)

4.1.3.1 Triglyceride

Nach oraler Aufnahme der Fettemulsion kommt es während der 3 Stunden 40 Minuten zwischen den Abnahmen 1 und 2 zu einer Konzentrationszunahme der Triglyceride im Plasma, die bei Gesunden und KHK-Patienten signifikant ist (Tabelle 9, Abbildung 19). Zwischen Abnahmenummer 2 und 3, also nach Anlage der NaCl-Infusion besteht nur bei Test 2 der KHK Patienten ein statistisch nachweisbarer Anstieg.

Zur Beurteilung, ob es zu statistisch signifikanten Veränderungen der Konzentrationen im Zeitverlauf während eines Tests kommt, wurden die Meßzeitpunkte nach Glucoseinjektion in eine Varianzanalyse mit Meßwiederholung eingeschlossen. Anschließend wurden benachbarte Meßzeitpunkte durch paarweisen Vergleich der Konzentrationen innerhalb eines Testablaufs auf signifikante Unterschiede getestet. Die Bezeichnungen der Signifikanz in den Abbildungen beziehen sich auf diesen Mittelwertvergleich der Messungen im Zeitverlauf.

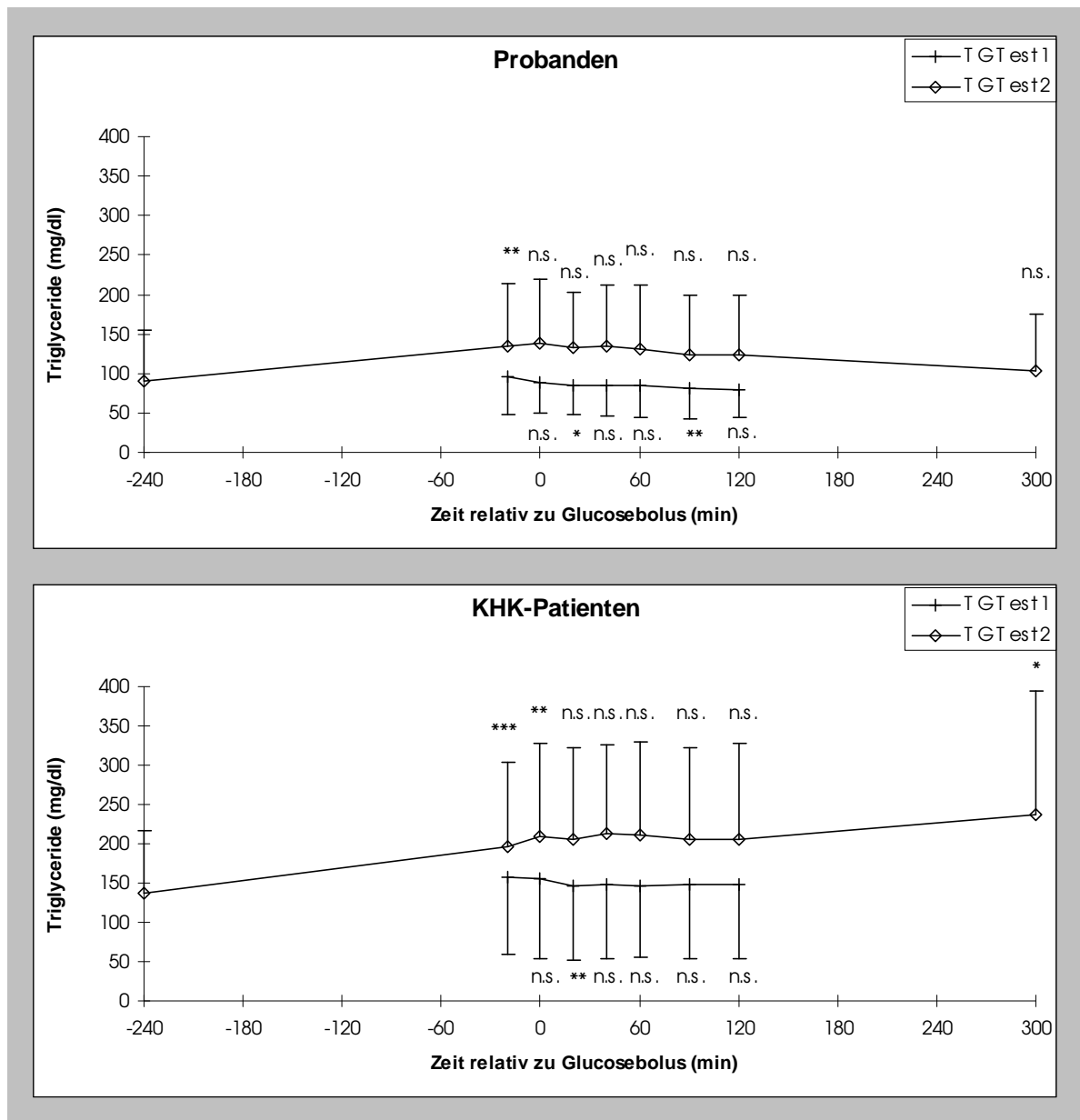


Abbildung 19: Kurvenverlauf der Konzentration der Triglyceride (MW \pm SD) während beider Tests getrennt für die Probanden (n=17) und die KHK-Patienten (n=16). Angabe des Signifikanzniveaus bei Vergleich benachbarter Meßzeitpunkte im Zeitverlauf innerhalb eines Tests.

Hier ergibt die Varianzanalyse für die sechs Meßzeitpunkte der TG-Konzentrationen unmittelbar vor und bis 120 Minuten nach Glucosegabe, daß sich die Konzentrationen bei Test 2 in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander unterscheiden. Die TG-Konzentration bleibt also während des eigentlichen Glucosetoleranztests unverändert. Bei Test 1 jedoch weichen die sechs Meßzeitpunkte in der Varianzanalyse bei den gesunden Probanden höchst signifikant ($p < 0,001$) und bei den KHK-Patienten signifikant ($p = 0,016$) voneinander ab (Abbildung 19).

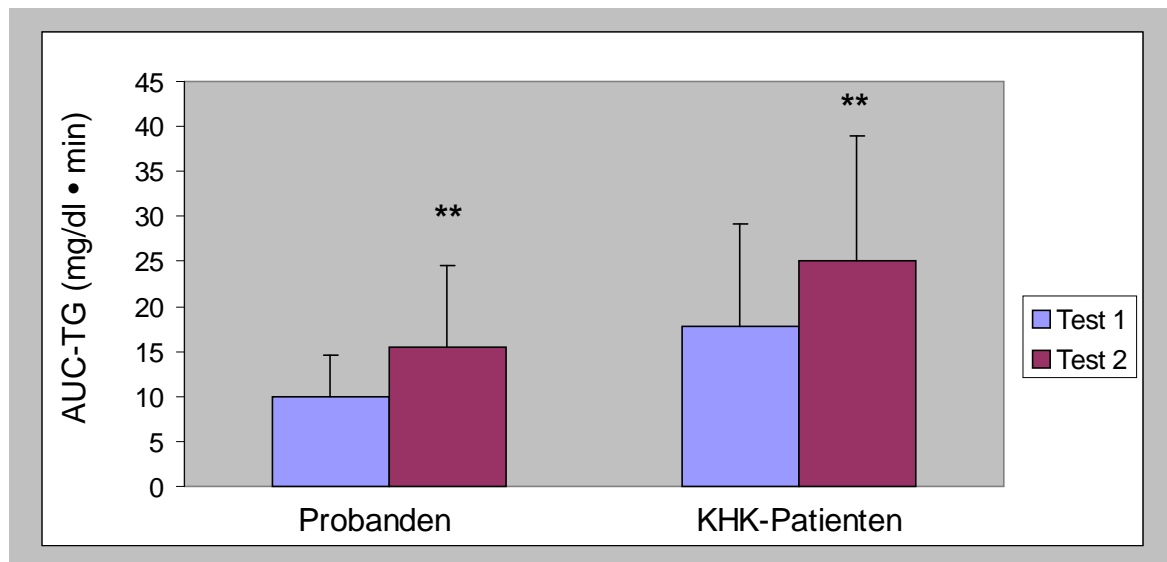


Abbildung 20: Vergleich der AUC der Triglyceride (MW \pm SD) während Phase B und C für Probanden (n=17) und KHK-Patienten (n=16)

Der Vergleich der AUC von Test 1 mit Test 2 zeigt einen hoch signifikanten Anstieg sowohl für die Gesunden ($p = 0,006$), als auch für die Koronarpatienten ($p = 0,002$) (Abbildung 20).

4.1.3.2 Freie Fettsäuren

In Folge der oralen Fettgabe kommt es auch bei den freien Fettsäuren zu einem Konzentrationsanstieg von Abnahmezeitpunkt 1 auf Zeitpunkt 2, der in beiden Gruppen höchst signifikant ausfällt. Der auffällige Abfall der Fettsäuren während der 20 Minuten nach Anlage der NaCl-Infusion bei Test 1 der Gesunden könnte auf einem Verdünnungseffekt beruhen (Abbildung 21).

Die Varianzanalyse der Meßzeitpunkte während des i.v.-Glucosetoleranztests zeigt bei beiden Tests und beiden Gruppen höchst signifikante Unterschiede an. Die deutliche Suppression der freien Fettsäuren nach Glucoseinjektion dauert in beiden Tests bei den KHK-Patienten länger an, als bei der Kontrollgruppe.

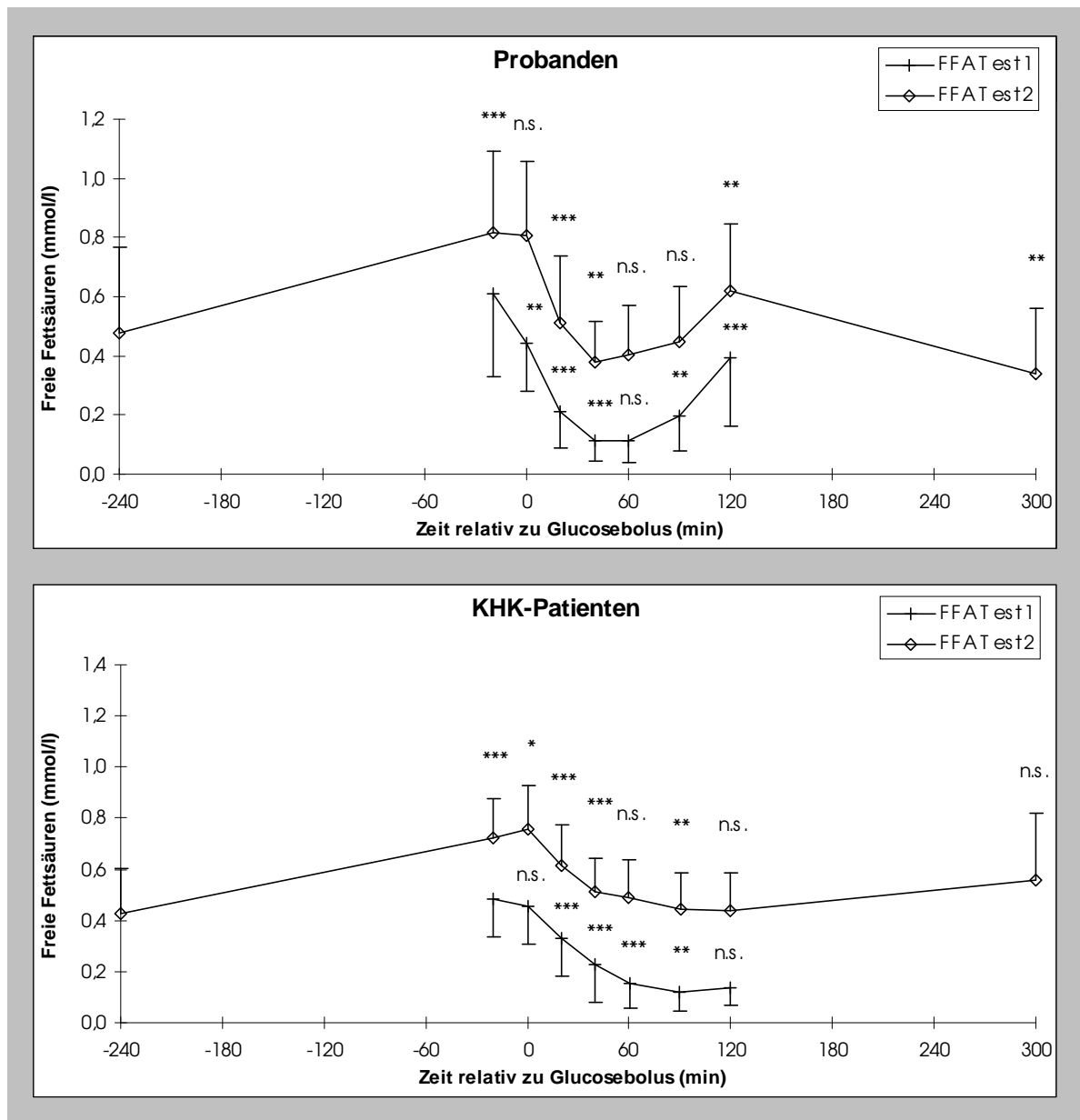


Abbildung 21: Kurvenverlauf der Konzentration der freien Fettsäuren (MW \pm SD) während beider Tests getrennt für die Probanden (n=17) und die KHK-Patienten (n=16). Angabe des Signifikanzniveaus bei Vergleich benachbarter Meßzeitpunkte im Zeitverlauf innerhalb eines Tests.

Die insgesamt gemessene Konzentration der freien Fettsäuren während der ersten 120 Minuten des Glucosetoleranztests mit Hilfe der AUC-Berechnung ist bei Test 2 nachweislich höher als bei Test 1 (Abbildung 22). Die Signifikanz liegt in beiden Gruppen bei $p < 0,001$.

Der Einfluß des i.v.Glucosebolus und vermittelter Insulinsekretion auf den Verlauf der Fettsäuren kann durch die Berechnung der unterdrückten freien Fettsäurekonzentration verdeutlicht werden (Suppressionsfläche). Als Maß wurde die Fläche der supprimierten FFA-Spiegel durch Subtraktion der Fläche unter der FFA-Kurve während der i.v.Glucosetoleranztests von der hypothetischen Fläche, die ohne

Glucosebolus bestanden hätte, berechnet. Dazu wurde die errechnete AUC während Phase B und C von der rechteckigen Fläche abgezogen, die sich während der 120 Minuten unter Beibehaltung der FFA-Konzentration unmittelbar vor Glucosegabe (Zeitpunkt 3) ergeben hätte (Kapitel 3.1.5.2). Diese Suppressionsflächen sind in Abbildung 23 gegenübergestellt.

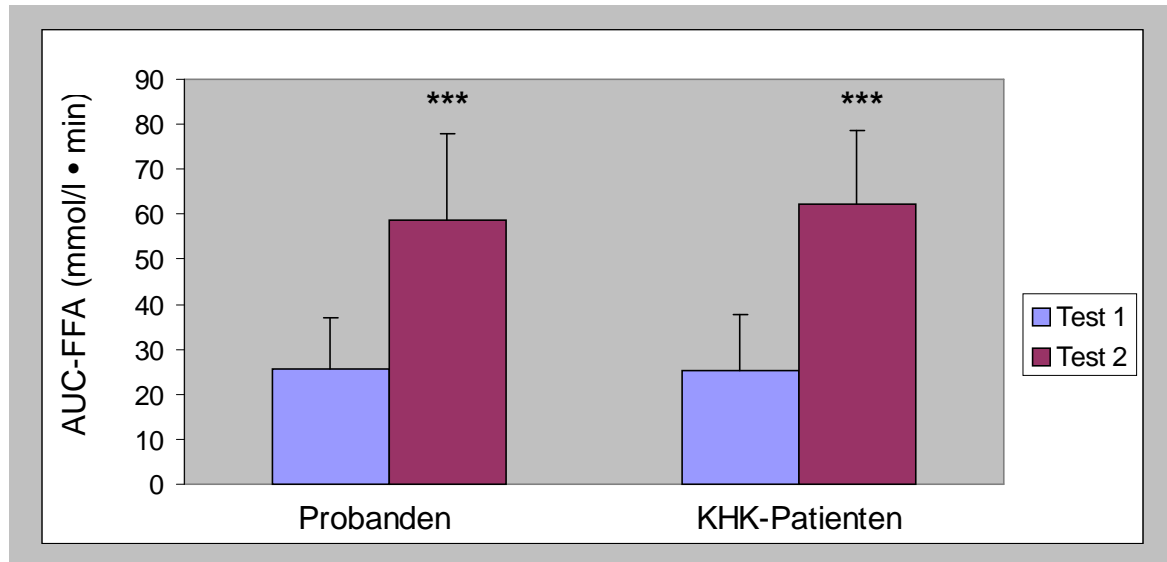


Abbildung 22: Vergleich der AUC der freien Fettsäuren (MW \pm SD) während Phase B und C für Probanden (n=17) und KHK-Patienten (n=16)

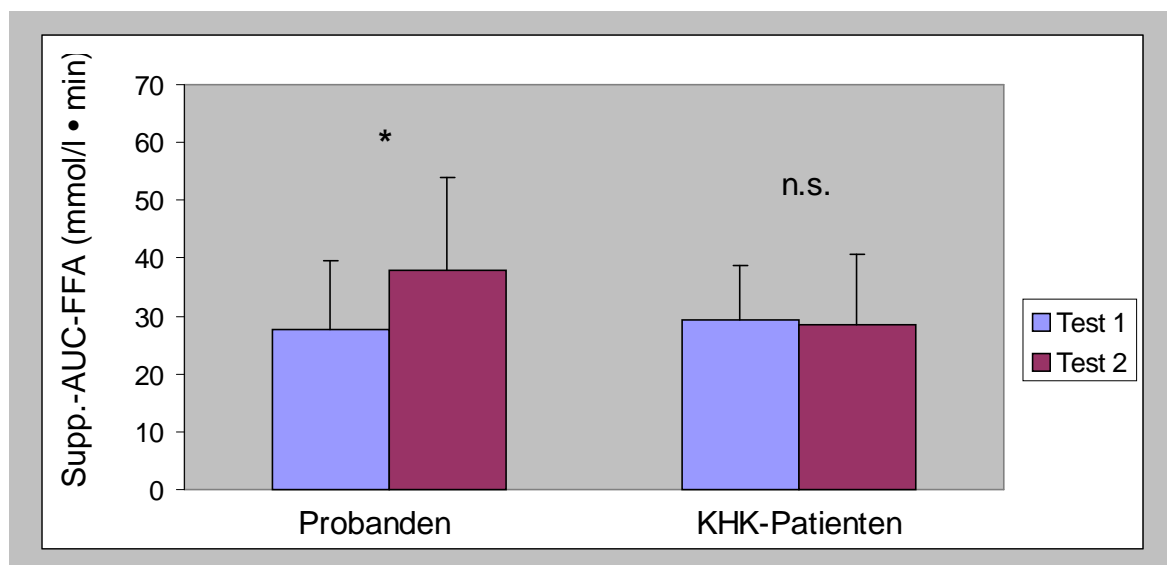


Abbildung 23: Vergleich der rechnerisch unterdrückten Fläche der FFA-Spiegel (MW \pm SD) während Phase B und C für Probanden (n=17) und KHK-Patienten (n=16)

Dabei zeigt sich bei den Probanden eine signifikant größere Abnahme der FFA-Fläche während der 120 Minuten nach Glucosebolus bei Test 2 im Vergleich zu Test 1 ($p=0,022$). Bei den KHK-Patienten unterscheiden sich diese Flächen nicht signifikant voneinander.

4.1.3.3 Freies Glycerin

Das freie Glycerin steigt im Gegensatz zu den Fettsäuren nach Fettaufnahme nicht an. Ein statistisch nachweisbarer Abfall der Konzentration findet sich nach Anlage der Kochsalzinfusion, ausgenommen Test 2 bei den Koronarkranken. Dort bleibt das freie Glycerin zwischen Abnahme 2 und 3 unverändert.

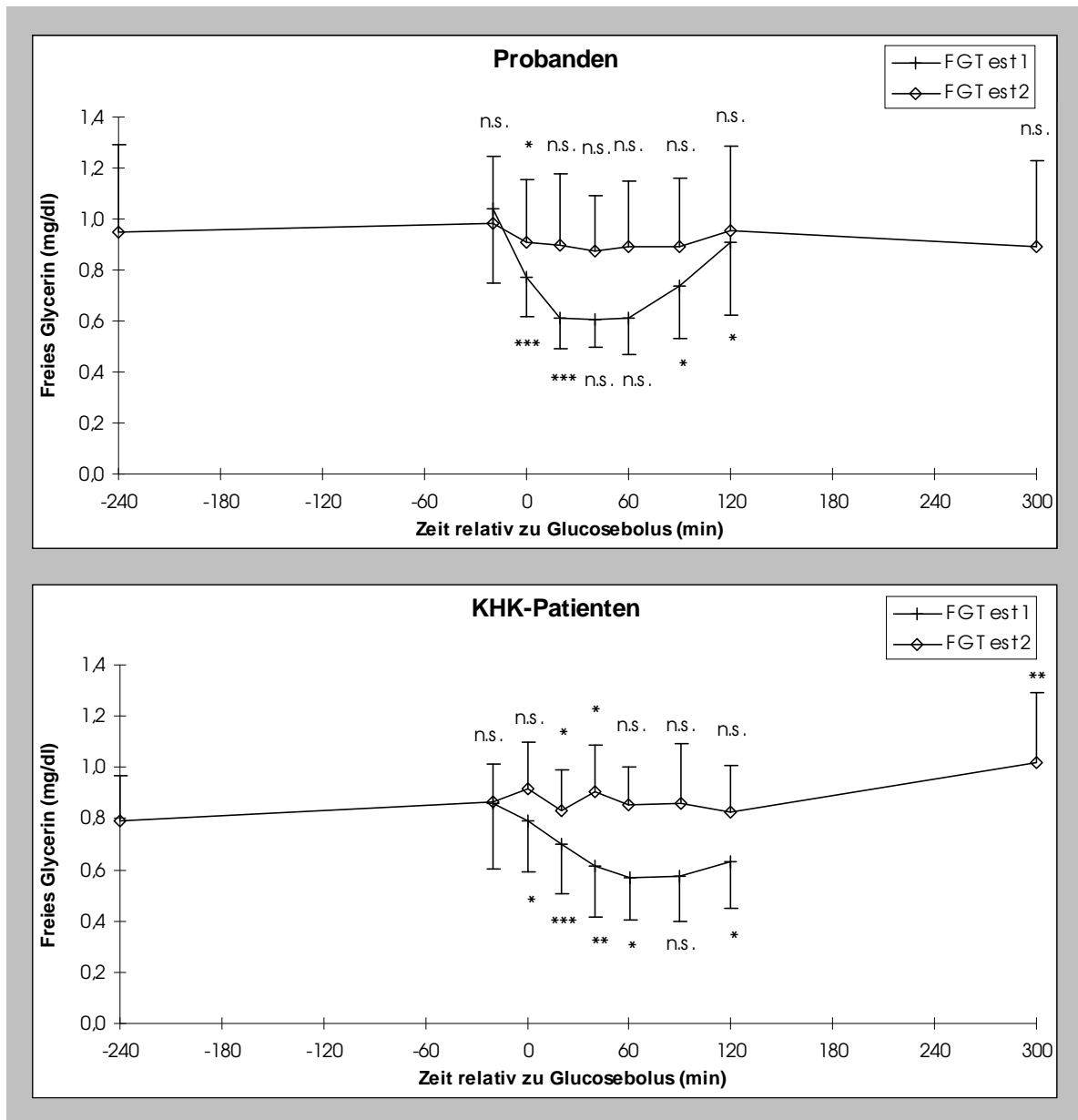


Abbildung 24: Kurvenverlauf der Konzentration des freien Glycerins (MW ± SD) während beider Tests getrennt für die Probanden (n=17) und die KHK-Patienten (n=16). Angabe des Signifikanzniveaus bei Vergleich benachbarter Meßzeitpunkte im Zeitverlauf innerhalb eines Tests.

Im Anschluß daran sinkt nach Glucoseinjektion die Konzentration des freien Glycerins ab, um später wieder anzusteigen (Abbildung 24). In der Varianzanalyse

ist dieser Effekt bei den Gesunden während Test 2 nicht statistisch signifikant ($p=0,376$), bei den KHK-Patienten jedoch noch signifikant ($p=0,045$).

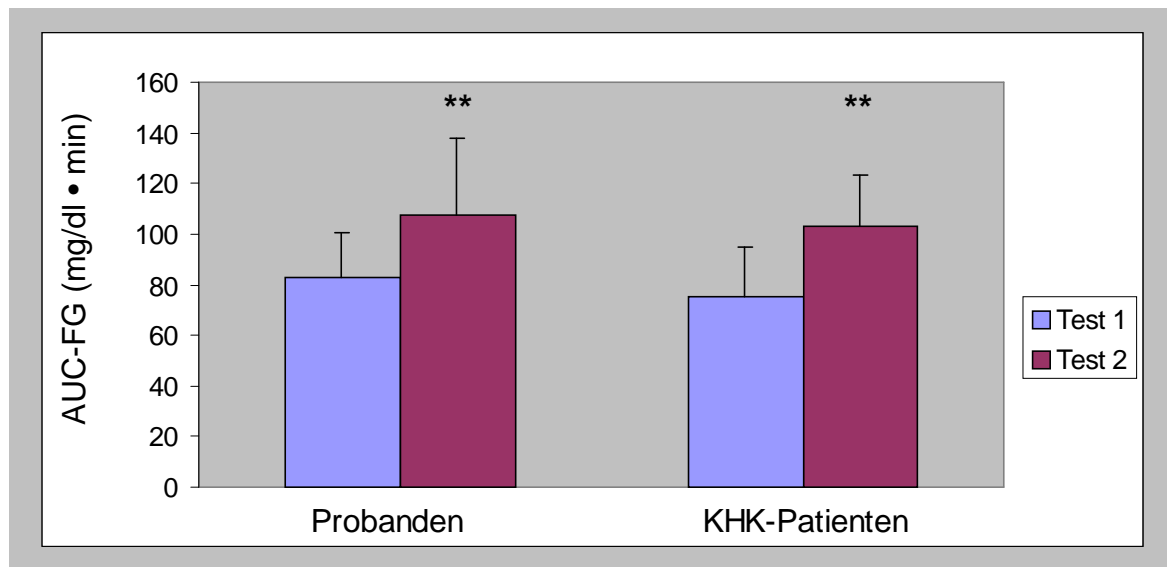


Abbildung 25: Vergleich der AUC des freien Glycerins ($MW \pm SD$) während Phase B und C für Probanden ($n=17$) und KHK-Patienten ($n=16$)

Auch beim freien Glycerin ist die Gesamtkonzentration während des i.v.-Glucosetoleranztests bei Test 2 größer als bei Test 1 ($p=0,005$ bei den Probanden, bzw. $p = 0,001$ bei den Patienten) (Abbildung 25), was durch eine stärkere Abnahme der Konzentration des freien Glycerins nach i.v.-Glucosebolus bei Test 1 zustande kommt.

Wie bei dem Vergleich der FFA-Kurven wurde auch beim freien Glycerin die Fläche berechnet, die theoretisch durch die Glucoseinjektion und Insulinsekretion unterdrückt wurde. Hier zeigt sich eine signifikant geringere Abnahme der Konzentration des freien Glycerins bei Test 2 im Vergleich zu Test 1 bei beiden Gruppen (Abbildung 26).

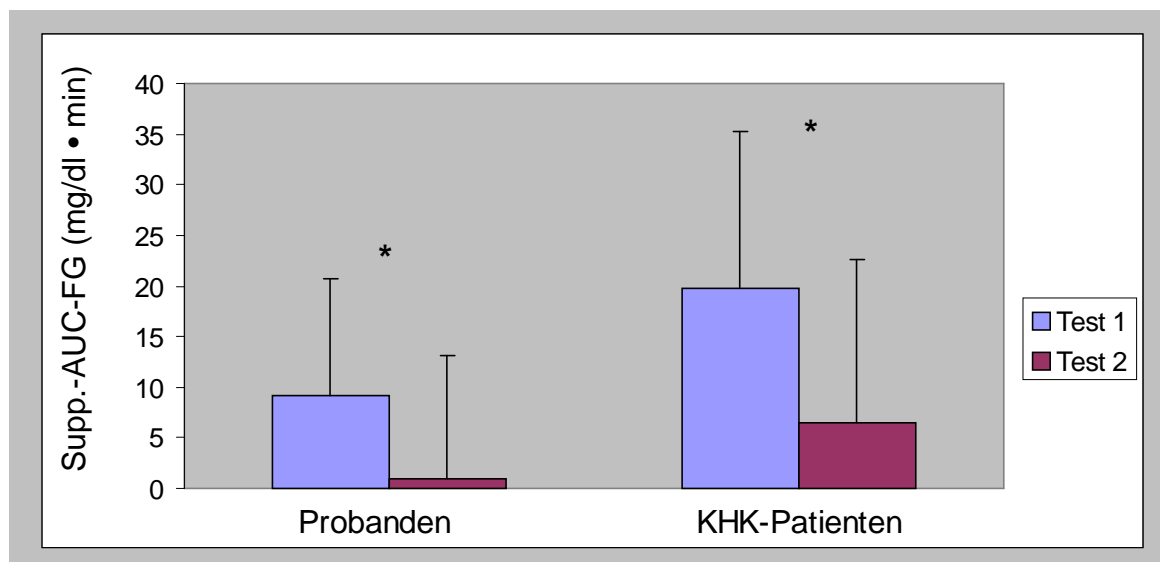


Abbildung 26: Vergleich der rechnerisch unterdrückten Fläche der freien Glycerin-Spiegel ($MW \pm SD$) während Phase B und C für Probanden ($n=17$) und KHK-Patienten ($n=16$)

4.1.3.4 Gesamtcholesterin

Während der 3 Stunden 40 Minuten nach oraler Fettgabe ist die Konzentration des Gesamtcholesterins in beiden Gruppen signifikant abgefallen. In den darauf folgenden 20 Minuten nach Anlage der Kochsalzinfusion fällt das Gesamtcholesterin bei Test 1 nur bei der Kontrollgruppe geringfügig ab.

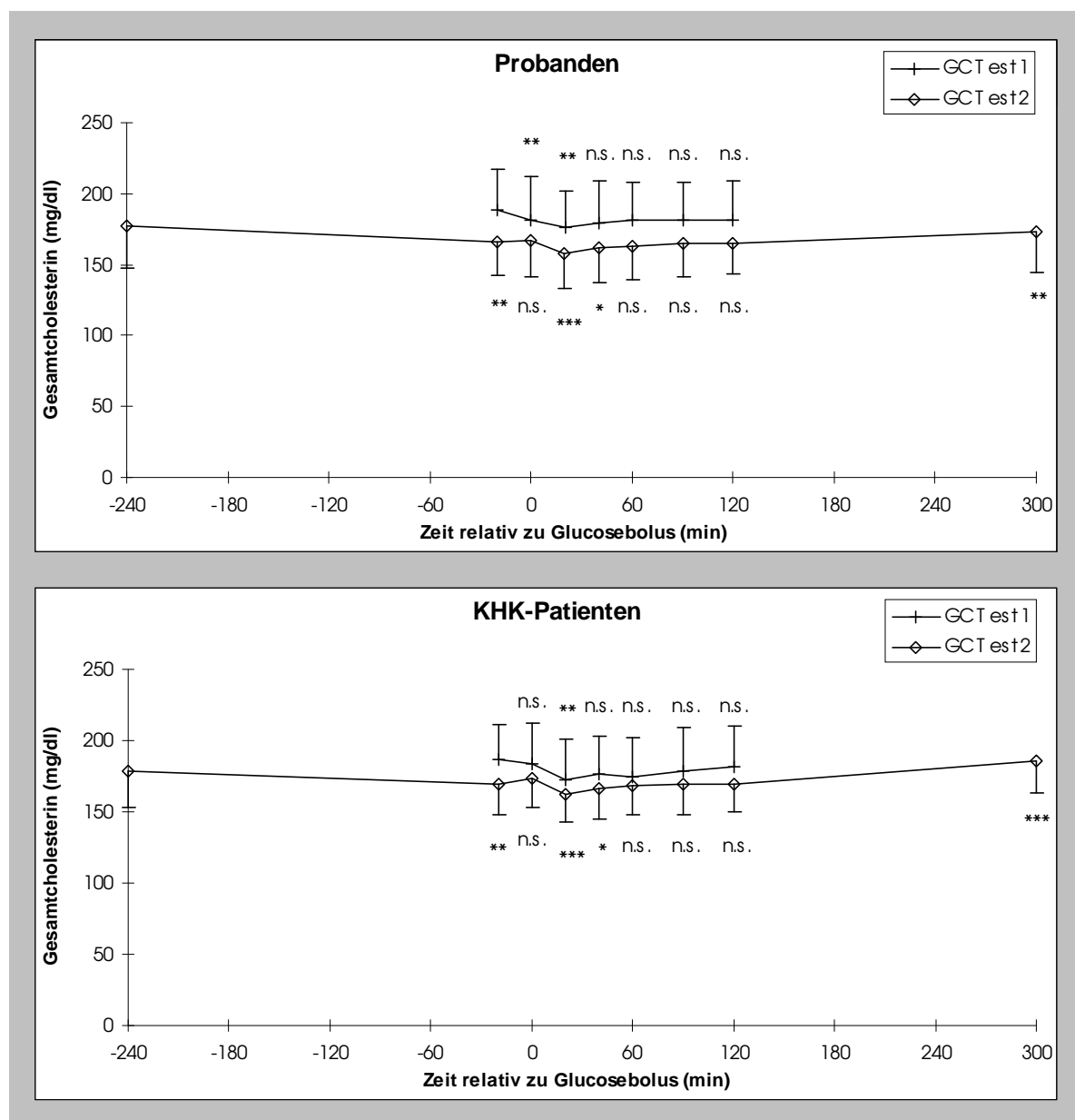


Abbildung 27: Kurvenverlauf der Konzentration des Gesamtcholesterins (GC) während beider Tests (MW \pm SD) getrennt für die Probanden (n=17) und die KHK-Patienten (n=16). Angabe des Signifikanzniveaus bei Vergleich benachbarter Meßzeitpunkte im Zeitverlauf innerhalb eines Tests.

Die Varianzanalyse zeigt für beide Gruppen sowohl bei Test 1 als auch bei Test 2 signifikante Konzentrationsänderungen nach Glucosebolus an. Während der ersten 20 Minuten fällt das Cholesterin geringfügig ab. Bei Test 2 kommt es gleich darauf wieder zu einem Anstieg, welcher bei Test 1 langsamer verläuft (Abbildung 27).

Die Gesamtcholesterinkonzentration mit Messung der AUC liegt bei der Kontrollgruppe während Test 1 höchst signifikant über der Konzentration während Test 2 ($p < 0,001$). Diese Werte unterscheiden sich bei den KHK-Patienten nicht (Abbildung 28).

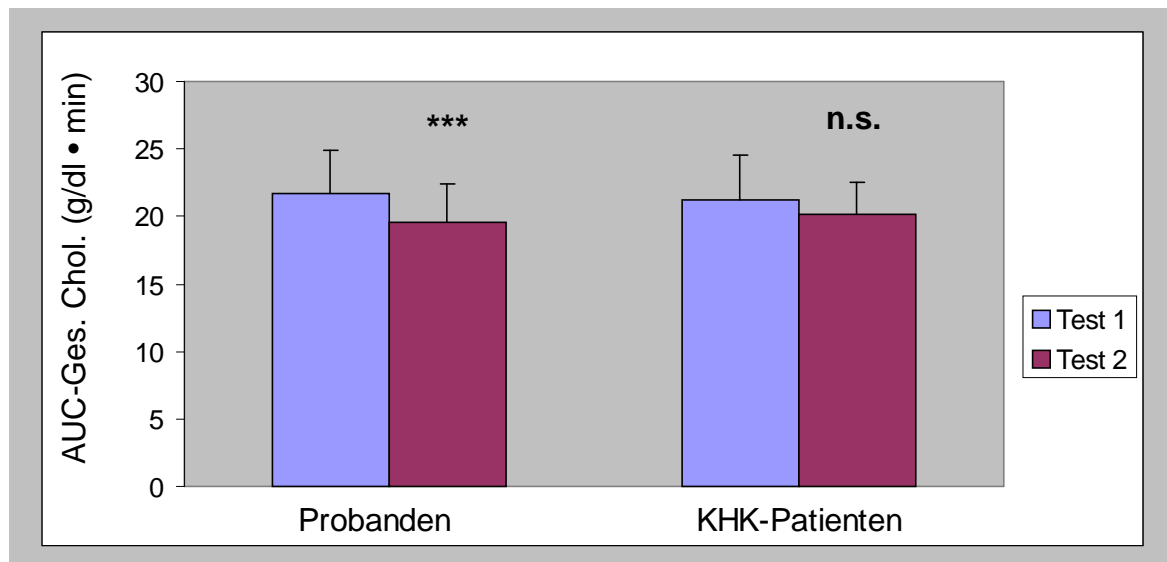


Abbildung 28: Vergleich der AUC des Gesamtcholesterins (GC) während Phase B und C (MW \pm SD) für Probanden (n=17) und KHK-Patienten (n=16)

4.1.3.5 Freies Cholesterin

Anders als beim Gesamtcholesterin kommt es bei der Messung des freien Cholesterins (FC) zu keiner statistisch nachweisbaren Änderung nach Fettgabe. Nach Anlage der NaCl-Infusion wurde bei Test 2 der KHK-Patienten ein signifikanter Anstieg der Konzentration des FC gemessen ($p = 0,011$). Die übrigen Kurvenverläufe des FC änderten sich zwischen diesen Abnahmezeitpunkten nicht (Abbildung 29).

Die Varianzanalyse deutet bei beiden Gruppen und beiden Tests auf Konzentrationsänderungen nach Glucoseinjektion hin. Die Konzentrationen fallen deutlich nachweisbar ab, um nach 120 Minuten in etwa ihren Ausgangswert wieder zu erreichen (Abbildung 29).

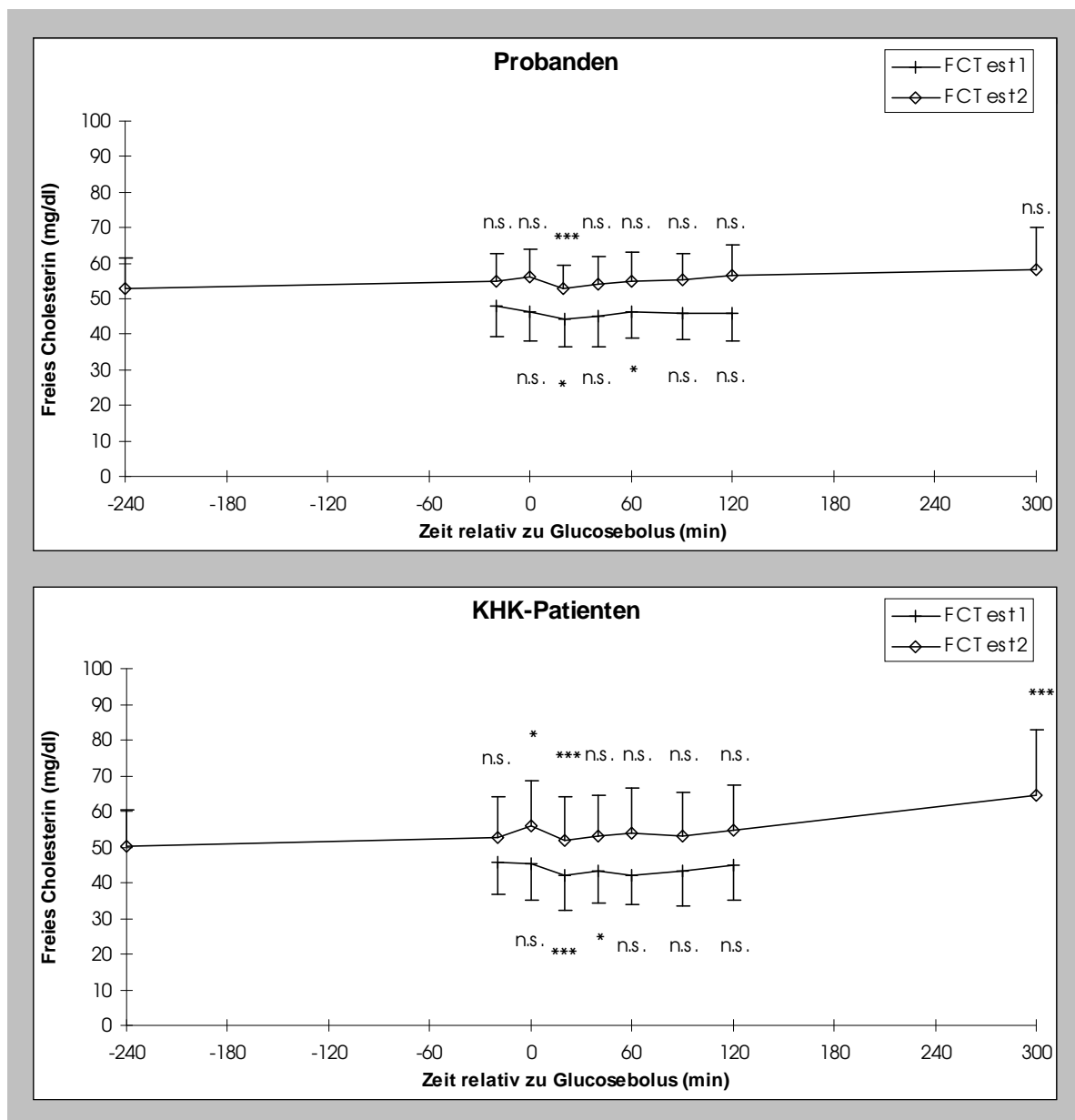


Abbildung 29: Kurvenverlauf der Konzentration des freien Cholesterins (FC) während beider Tests (MW \pm SD) getrennt für die Probanden (n=17) und die KHK-Patienten (n=16). Angabe des Signifikanzniveaus bei Vergleich benachbarter Meßzeitpunkte im Zeitverlauf innerhalb eines Tests.

Die Flächenberechnung während der 120 Minuten nach Glucoseinjektion zeigt eine deutlich höhere Konzentration ($p < 0,001$) des FC bei Test 2 in beiden Gruppen (Abbildung 30).

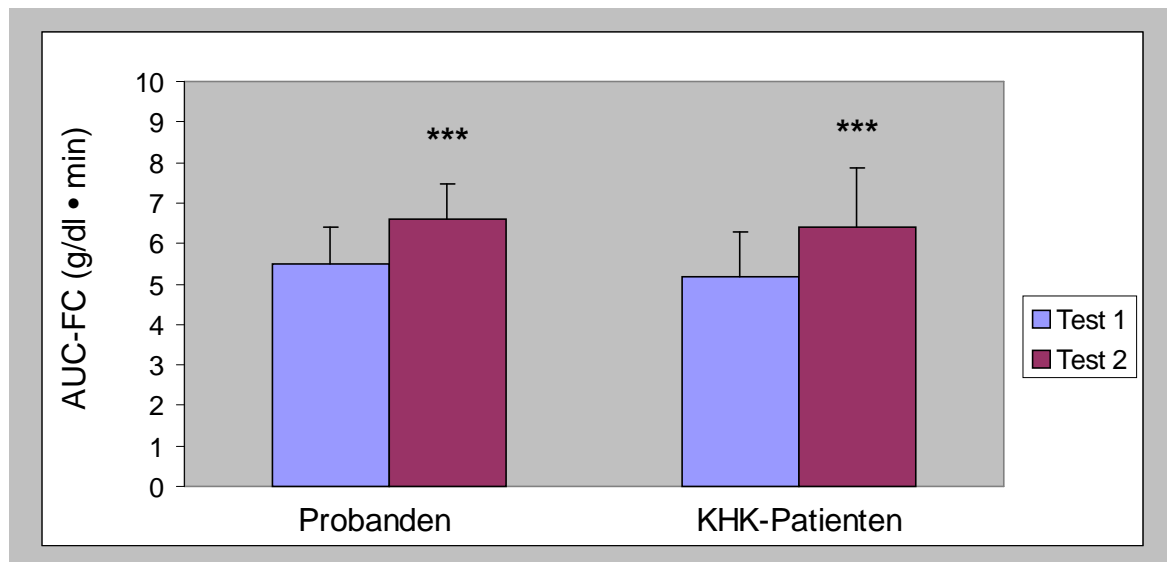


Abbildung 30: Vergleich der AUC des freien Cholesterins (FC) während Phase B und C (MW \pm SD) für Probanden (n=17) und KHK-Patienten (n=16)

4.1.3.6 Verestertes Cholesterin

Der Verlauf des veresterten Cholesterins ergibt sich aus der Differenz der gemessenen Konzentrationen des Gesamtcholesterins und des freien Cholesterins. Die Varianzanalyse zeigt für Test 1 bei den gesunden Probanden keine Veränderung der Konzentrationen während des Glucosetoleranztests, obwohl bei der Berechnung der einzelnen Signifikanzen zwischen den Abnahmezeitpunkten im Zeitverlauf ein Abfall des veresterten Cholesterins 20 Minuten nach Glucosegabe auffällt.

Der Verlauf und die Signifikanzen der übrigen Konzentrationsänderungen sind aus Abbildung 31 ersichtlich. Die AUC ist bei Test 1 höher als bei Test 2. Dies gilt sowohl für die Probanden ($p < 0,001$) als auch für die KHK-Patienten ($p = 0,004$) (Abbildung 32).

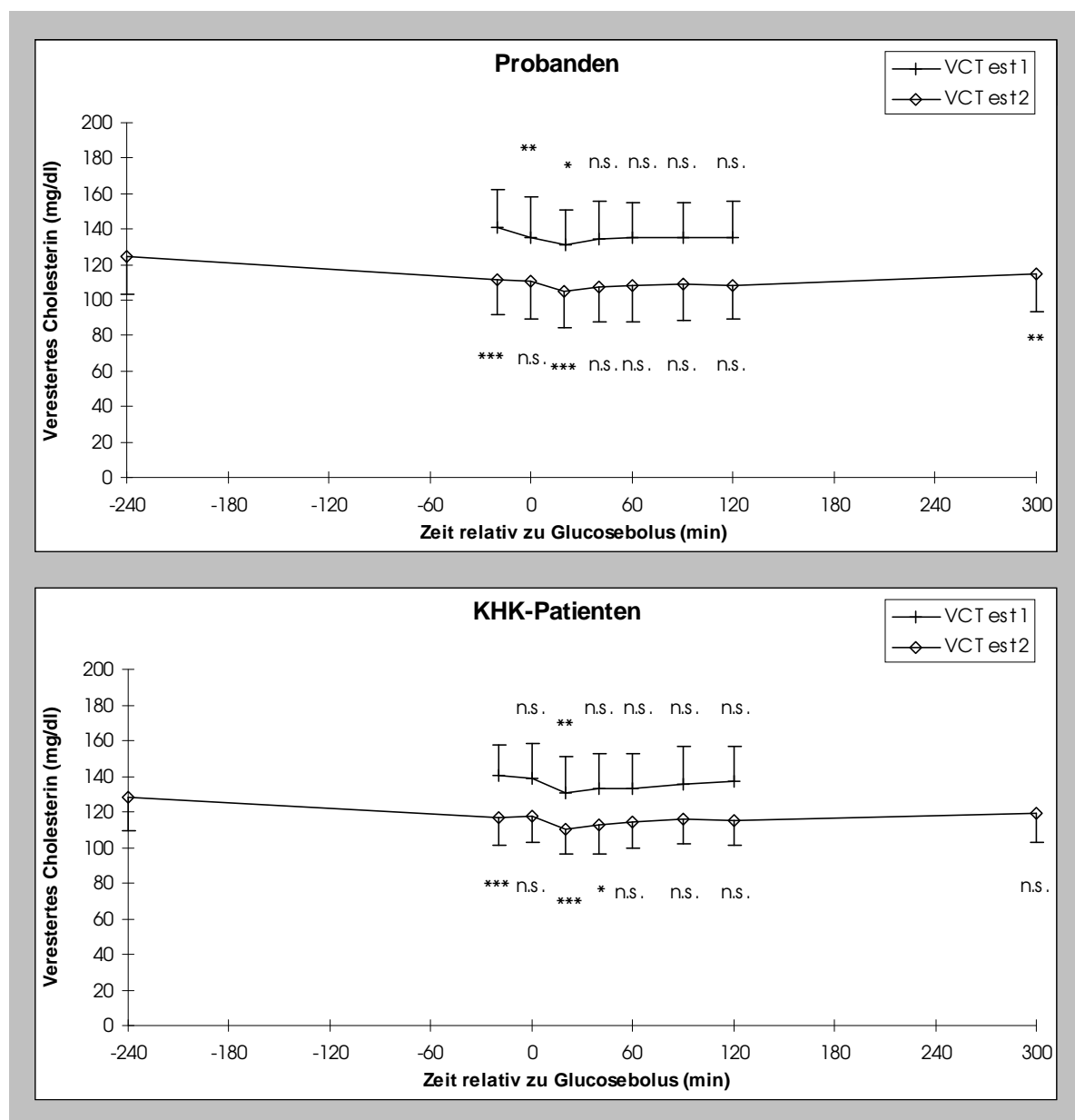


Abbildung 31: Kurvenverlauf der Konzentration des veresterten Cholesterins (VC) während beider Tests (MW \pm SD) getrennt für die Probanden (n=17) und die KHK-Patienten (n=16). Angabe des Signifikanzniveaus bei Vergleich benachbarter Meßzeitpunkte im Zeitverlauf innerhalb eines Tests.

Die zwischen den Abnahmezeitpunkten 2 und 3 bei einigen Parametern auftretenden Konzentrationsabnahmen könnten wie schon erwähnt auf einem Verdünnungseffekt nach Anlage der NaCl-Infusion beruhen. Zur Klärung der Frage, warum dies nur bei bestimmten Tests, bzw. Gruppen auftrat, wurde die NaCl-Infusionsmenge, die zwischen 500 bis 1000 ml pro Test schwankte, zwischen den Gruppen verglichen. Dabei zeigte sich eine signifikant höhere Infusionsmenge sowohl bei Test 1 der gesunden Probanden (606 ± 171 ml) im Vergleich zu den Patienten (434 ± 77 ml) als auch bei Test 2 (463 ± 90 ml, bzw. 435 ± 61 ml).

Die infundierte NaCl-Menge korrelierte jedoch bei keinem der acht gemessenen Parameter mit der Konzentrationsabnahme zwischen Zeitpunkt 2 und 3, so daß kein entscheidender Einfluß der unterschiedlichen Infusionsmenge auf die Plasmakonzentrationen angenommen wird.

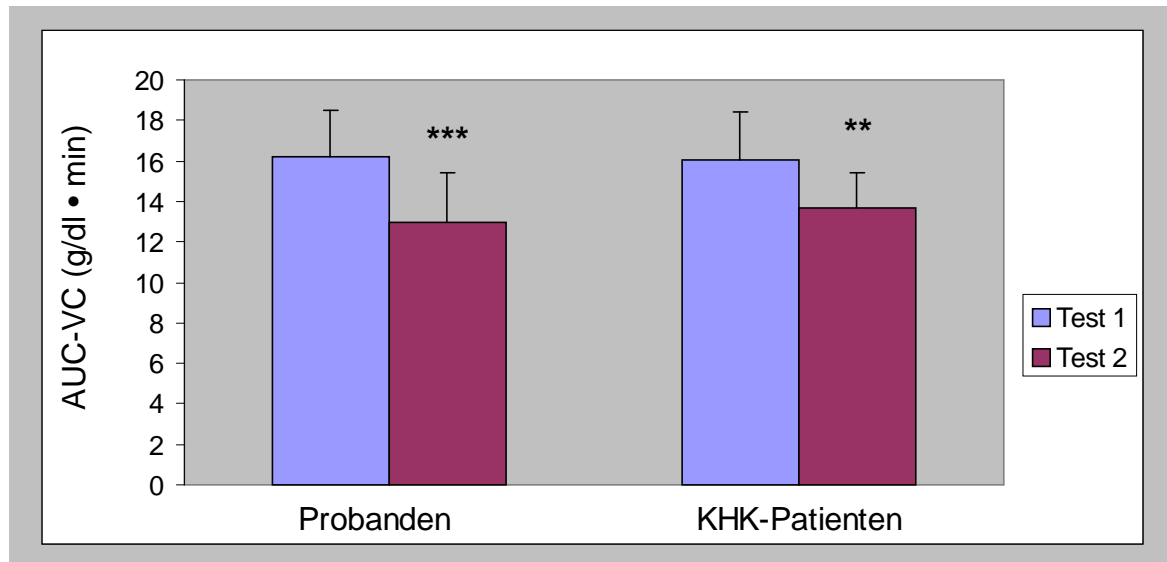


Abbildung 32: Vergleich der AUC des veresterten Cholesterins (VC) während Phase B und C (MW ± SD) für Probanden (n=17) und KHK-Patienten (n=16)

4.2 KOHLENHYDRAT- UND FETTSTOFFWECHSEL-INTERAKTIONEN BEI KORONARER HERZKRANKHEIT

Nach Darstellung des Verlaufs der Plasmakonzentrationen der untersuchten Lipid- und Kohlehydratstoffwechselfparameter soll nun der statistische Vergleich zwischen den beiden Gruppen gesunder bzw. koronarkranker Studienteilnehmer erfolgen. Dabei stehen die interindividuellen Unterschiede zwischen den Gruppen und nicht die intraindividuellen Veränderungen der Glucosetoleranz durch Fettbelastung (Kapitel 4.1) im Vordergrund.

4.2.1 Gesunde Probanden und Patienten mit angiographisch gesicherter KHK

Die vorgegebenen Rekrutierungskriterien ergaben eine Auswahl von 17 Probanden und 16 Patienten mit koronarer Herzkrankheit, deren Charakteristika in Tabelle 10 wiedergegeben sind.

	Gesunde Probanden	vs.	Patienten mit KHK
Alter (Jahre)	29 ± 9	***	53 ± 3
Körpergewicht (kg)	63,5 ± 11,8	***	81,8 ± 10,1
Körpergröße (m)	1,71 ± 0,10	n.s.	1,72 ± 0,06
Body Mass Index (kg/m ²)	21,6 ± 2,4	***	27,6 ± 3,5
Waist-Hip-Ratio	0,78 ± 0,09	***	1,00 ± 0,05
Fettgehalt relativ, BIA (%)	21,7 ± 6,6	n.s.	24,3 ± 7,4
Magermasse relativ, BIA (%)	78,3 ± 6,6	n.s.	75,7 ± 7,4
Wassergehalt relativ, BIA (%)	58,5 ± 5,0	n.s.	55,2 ± 4,6
Fettgehalt absolut, BIA (kg)	13,6 ± 4,6	**	20,2 ± 7,2
Magermasse absolut, BIA (kg)	49,9 ± 11,1	**	61,7 ± 7,8
Wassergehalt absolut, BIA (kg)	37,2 ± 7,7	**	45,0 ± 4,7
Nüchternwerte:			
Glucose (mg/dl)	90 ± 6	**	96 ± 6
Insulin (µU/ml)	5,1 ± 1,7	n.s.	6,5 ± 2,5
Triglyceride (mg/dl)	94 ± 53	*	147 ± 88
Freie Fettsäuren (mmol/l)	0,54 ± 0,25	n.s.	0,46 ± 0,15
Freies Glycerin (mg/dl)	0,99 ± 0,27	*	0,83 ± 0,16
Gesamt Cholesterin (mg/dl)	183 ± 24	n.s.	182 ± 22
Freies Cholesterin (mg/dl)	50 ± 8	n.s.	48 ± 10
Verest. Cholesterin (mg/dl)	133 ± 21	n.s.	134 ± 14

Tabelle 10: Ausgangswerte der Stoffwechsel- und Körpercharakteristika der Probanden (n=17) und KHK-Gruppe (n=16). Angegeben sind die Mittelwerte der Nüchternkonzentrationen von Test 1 (Abnahmenummer 2) und Test 2 (Abnahmenummer 1). (MW ± SD, Signifikanzniveau des Mittelwertvergleichs zwischen den Gruppen)

Die Gruppen unterscheiden sich signifikant in Alter und Körpergewicht. Die KHK-Patienten sind älter, bei gleicher Körpergröße sind sie schwerer. Die relative Körperzusammensetzung, gemessen mit der BIA-Methode, unterscheidet sich zwischen den Gruppen nicht, allerdings liegt der *Body Mass Index* und die *Waist to Hip Ratio* der KHK-Patienten signifikant über den gesunden Probanden, eine adipösere Statur der Personen der KHK-Gruppe anzeigend.

Zum Vergleich der Nüchternparameter wurde der Mittelwert von Test 1 und Test 2 gebildet. Diese korrespondierenden Nüchternwerte wurden unter gleichen Bedingungen zur gleichen Uhrzeit abgenommen, so daß eine Doppelbestimmung angenommen und der Mittelwert gebildet wurde. Aus dem Vergleich in Tabelle 10 ergeben sich Unterschiede der Glucosenüchternkonzentration zwischen beiden

Gruppen, die aber in keinem Fall über dem Nüchternwert (126 mg/dl, nach (139)) für manifesten Diabetes mellitus liegen. Die Nüchternwerte der Insulinkonzentrationen liegen bei den KHK-Patienten im Mittel zwar höher als bei der Kontrollgruppe, sie unterscheiden sich zwischen den Gruppen aber nicht signifikant. Die Triglyceridkonzentrationen liegen im Mittelwertvergleich bei den Probanden signifikant niedriger als bei der Kontrollgruppe. Hingegen lässt sich bei freiem Glycerin eine signifikant niedrigere Konzentration bei den KHK-Patienten messen. Die Basalwerte der freien Fettsäuren, des Gesamt-, freien und veresterten Cholesterins unterscheiden sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant.

Die Gegenüberstellung der Flächenberechnungen der Stoffwechselfparameter ist aus Abbildung 33 und Abbildung 35 ersichtlich. Dabei sind die AUC-Werte mit statistischer Signifikanz des Unterschiedes zwischen KHK- und Kontrollgruppe dargestellt.

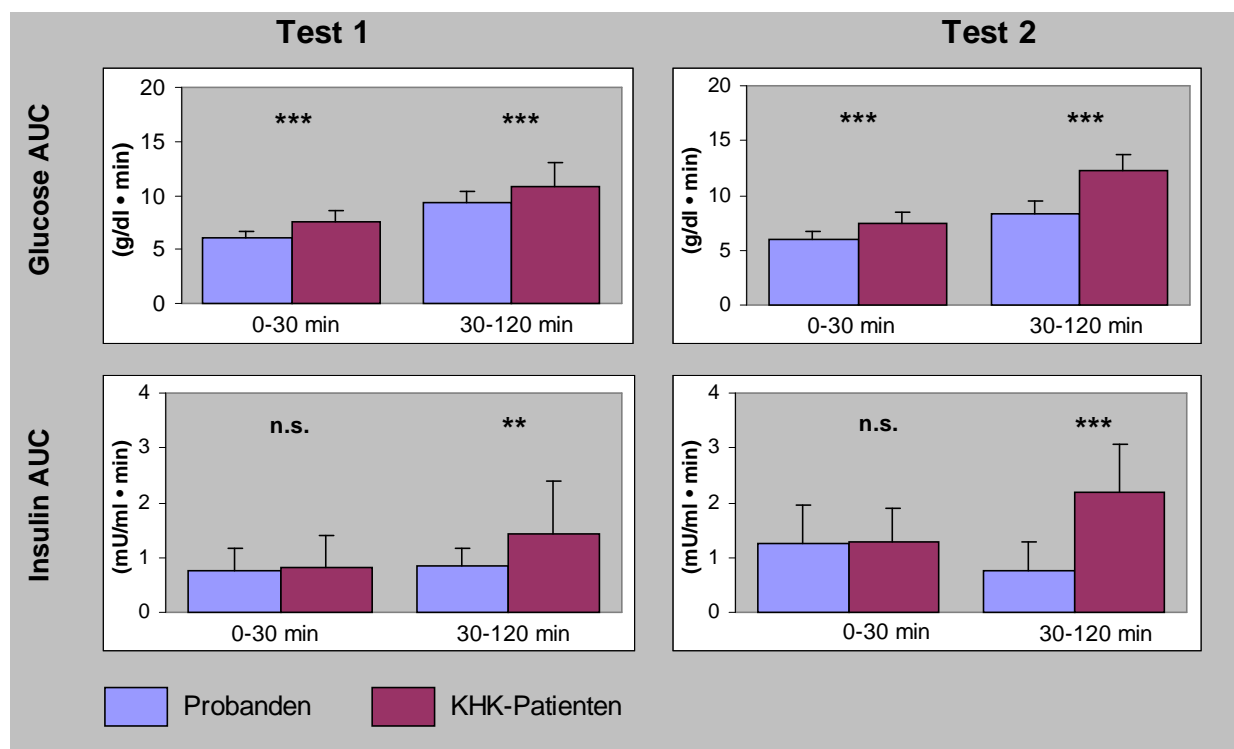


Abbildung 33: Vergleich der AUC der Glucose- und Insulinkonzentrationskurve (MW ± SD) zwischen gesunden Probanden (n=17) und KHK-Patienten (n=16)

Wie schon beim Vergleich der Parameter zwischen Test 1 und Test 2 sind die AUC-Werte der Glucose- und Insulinkurven in die frühe Phase B (0 bis 30 Minuten nach Glucosegabe) und die späte Phase C (30 bis 120 Minuten) unterteilt. Die Konzentrationsflächen der Glucosekurven sind bei beiden Phasen sowohl während

Test 1 als auch Test 2 in der KHK-Gruppe größer. Die Insulin-AUC unterscheidet sich hingegen in der Phase B nicht zwischen beiden Gruppen, wohl aber ist sie während Phase C bei den KHK-Patienten hochsignifikant größer ($p < 0,01$ bei Test 1 und $p < 0,001$ bei Test 2).

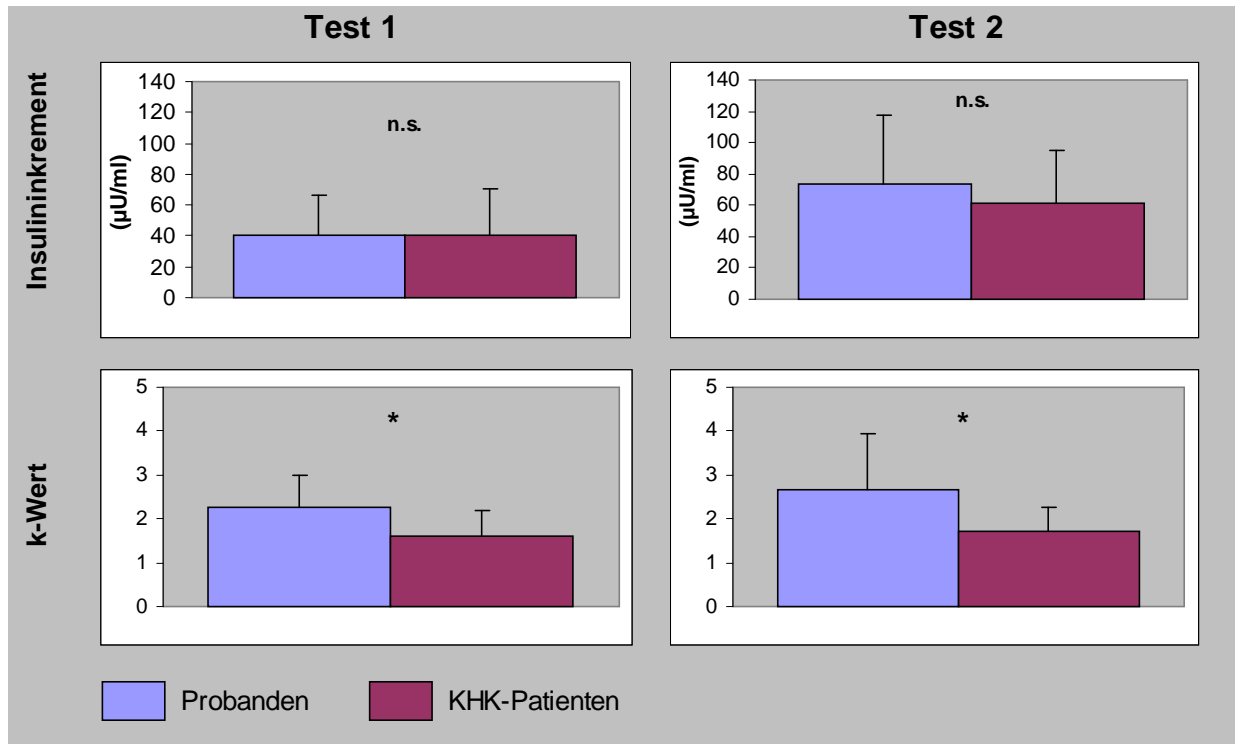


Abbildung 34: Vergleich der frühen Glucosetoleranzparameter Insulininkrement und K-Wert (MW ± SD) zwischen gesunden Probanden (n=17) und KHK-Patienten (n=16)

Zur Beurteilung der frühen Insulinsekretion und des frühen Glucoseabstroms wurde auch der Vergleich von Insulininkrement und K-Wert (Kapitel 3.1.5.2) zwischen Gesunden und KHK-Patienten geführt (Abbildung 34). Unterschiede der frühen Insulinantwort zwischen Probanden und Patienten finden sich weder bei Test 1 noch bei Test 2.

Die Glucoseassimilationskoeffizienten (K-Werte) liegen während Test 1 und Test 2 in der KHK-Gruppe signifikant unter den Werten der Kontrollgruppe.

Die Triglyceridflächen liegen bei den KHK-Patienten signifikant ($p < 0,05$) über den Werten der gesunden Probanden.

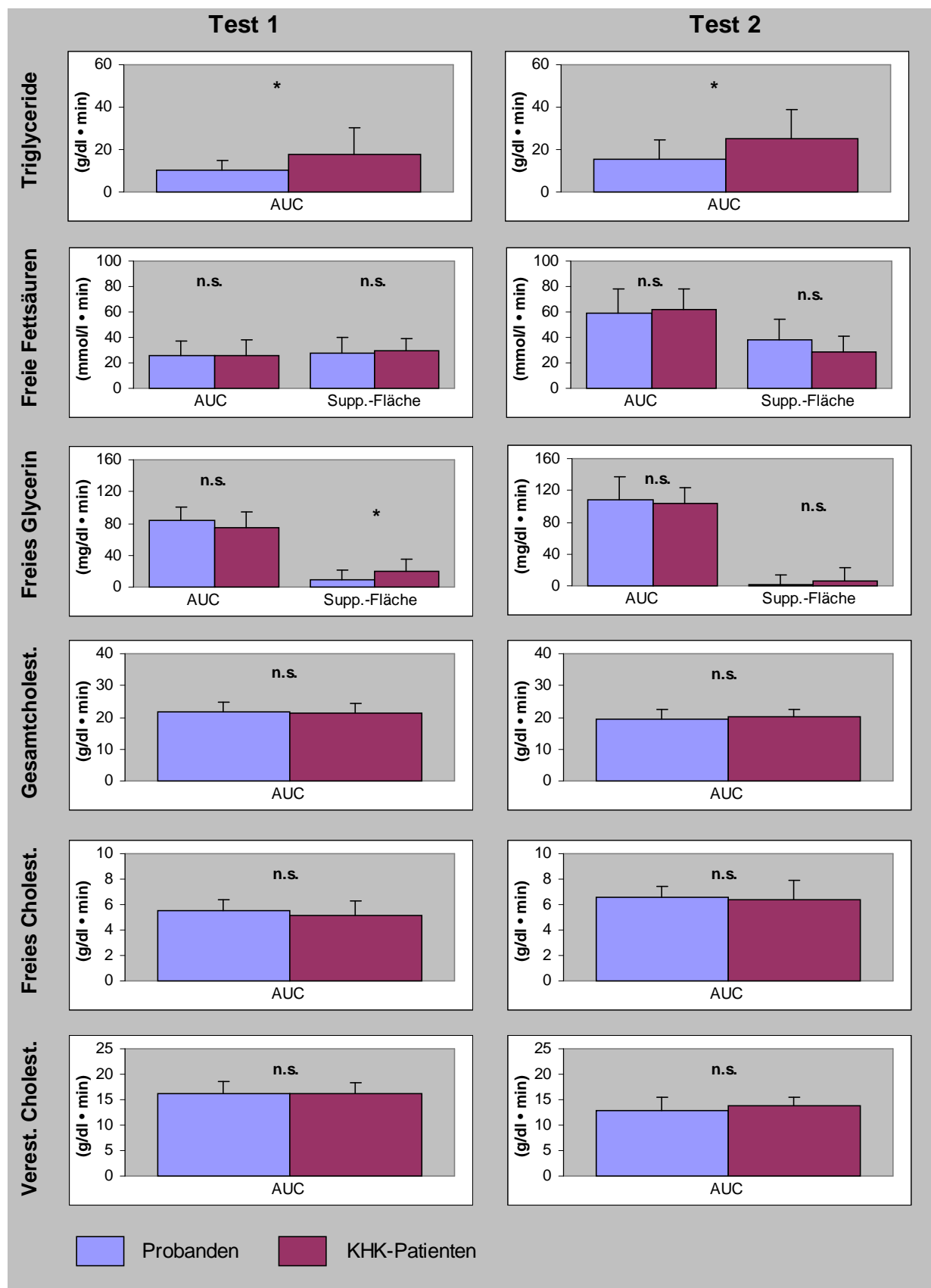


Abbildung 35: Vergleich der AUC der Lipidkonzentrationskurven, bzw. der supprimierten Konzentrationsflächen (MW \pm SD) zwischen gesunden Probanden (n=17) und KHK-Patienten (n=16)

Für freie Fettsäuren und freies Glycerin sind sowohl die Flächen unter den Kurven analog zu den anderen Parametern verglichen worden, als auch die Flächen der vom Ausgangswert supprimierten Konzentrationen während der 120 Minuten nach Glucoseinjektion. Die freien Fettsäuren zeigen hierbei keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Bei freiem Glycerin liegt die supprimierte Fläche während Test 1 der KHK-Patienten signifikant über der korrespondierenden Fläche der Kontrollgruppe. Die Konzentrationsflächen für Gesamt-, freies und verestertes Cholesterin unterscheiden sich bei beiden Tests nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Die Gruppenunterschiede zwischen KHK- und Kontrollgruppe über den Zeitraum der 120 Minuten von Phase B und C wurde zudem noch mit Hilfe der Varianzanalyse mit Meßwiederholung getestet. Es zeigt sich ähnlich den Ergebnissen des AUC-Vergleichs ein signifikanter Einfluß der Gruppenzugehörigkeit zur KHK-, bzw. Probandengruppe auf den zeitlichen Verlauf der Messungen während des Glucosetoleranztests für die Variablen Glucose, Insulin und Triglyceride sowohl bei Test 1 als auch Test 2. Hingegen ist mit dieser Methode kein Einfluß der Gruppenzugehörigkeit auf den Verlauf der freien Fettsäuren, des freien Glycerins und des gesamten, freien und veresterten Cholesterins nachweisbar.

4.2.2 Verschiedene angiographische Schweregrade der Koronarsklerose

Nach der oben beschriebenen Methode wurde eine Einteilung der 16 KHK-Patienten in drei Gruppen (Koronargruppe A – C) mit steigendem Schweregrad der Koronarsklerose getroffen (Kapitel 3.1.4.2).

In Abbildung 36 und Abbildung 37 sind die Flächenberechnungen der Glucose- und Lipidparameter gegenübergestellt. Die Überprüfung auf Mittelwertunterschiede der einzelnen Parameter zwischen den drei Gruppen erfolgte mittels Varianzanalyse. Dabei ergibt sich für den Vergleich der AUC des freien Glycerins bei Test 1 ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A und Gruppe B, sowie für den Vergleich der Suppressionsfläche der freien Fettsäuren bei Test 2 ebenfalls zwischen Gruppe A und B. Die übrigen Parameter der Glucose- / Insulinflächen, Lipidparameterflächen und frühen Glucosetoleranzparameter zeigen in der Varianzanalyse keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen den drei Koronargruppen.

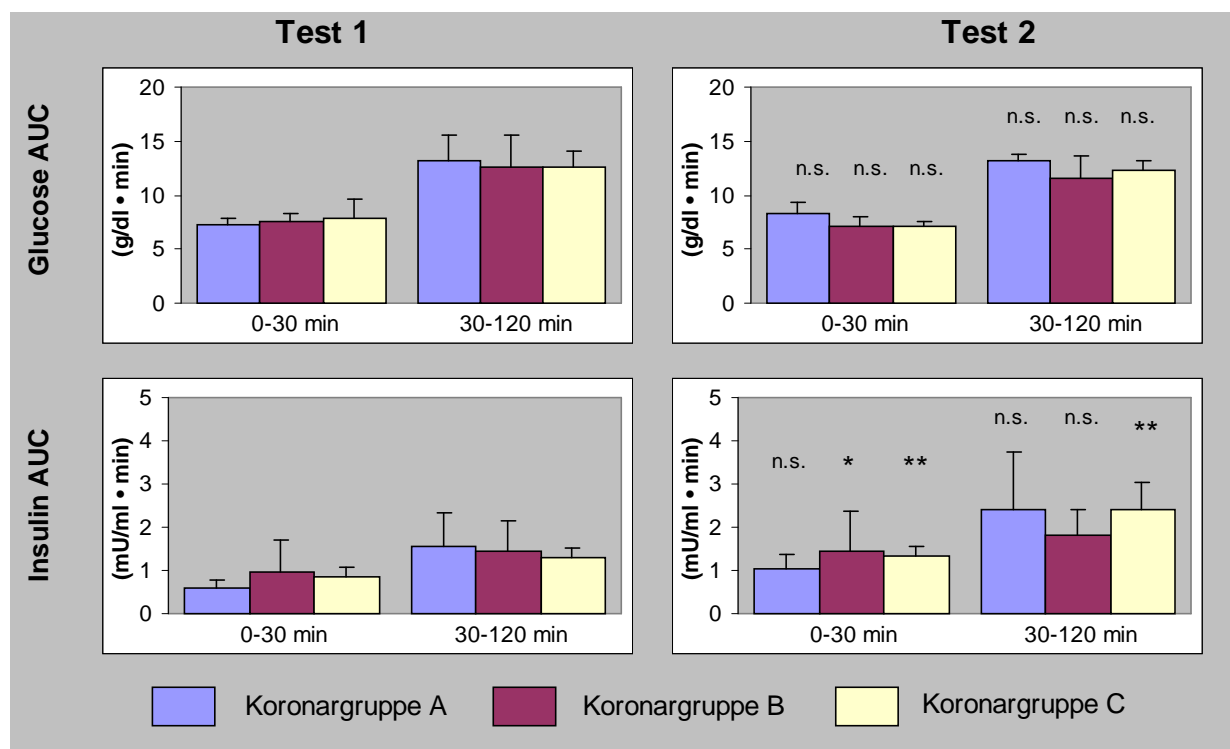


Abbildung 36: Flächenberechnungen (AUC) der Glucose- und Insulinkonzentrationskurve für Phase B und C (MW \pm SD) der Koronargruppen A (n=5), B (n=6) und C (n=5). Die Angabe der Signifikanzniveaus bezieht sich auf den Paarvergleich zwischen Test 1 und Test 2

Weiterhin finden sich in der Varianzanalyse keine Mittelwertunterschiede der Nüchternkonzentrationen von Glucose, Insulin, freien Fettsäuren und Triglyceriden zwischen den drei Koronarscoregruppen.

Die in den Abbildungen angegebenen Signifikanzniveaus ergaben sich durch Paarvergleich der Mittelwerte zwischen Test 1 und Test 2. Dabei fällt auf, daß die AUC der Triglyceridkurve nur bei der Gruppe C (höchster Koronarscore) während Test 2 signifikant größer ist. Im Vergleich dieser Werte in der Gruppe aller KHK-Patienten (Abbildung 20) ist ein hoch signifikanter Unterschied zwischen Test 1 und Test 2 zu beobachten.

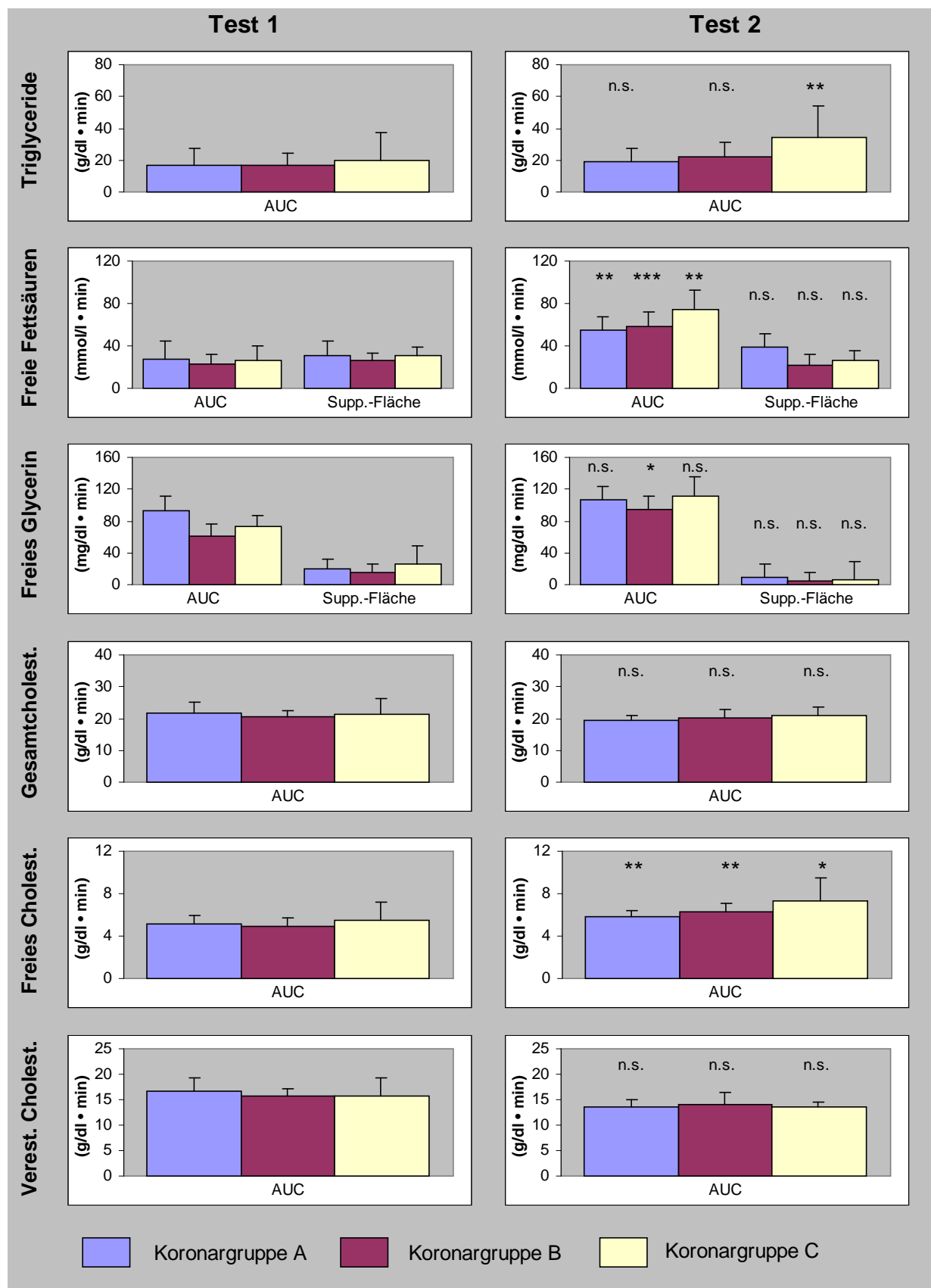


Abbildung 37: Flächenberechnungen (AUC) der Lipidkonzentrationskurven, bzw. der supprimierten Konzentrationsflächen für Phase B und C (MW ± SD) der Koronargruppen A (n=5), B (n=6) und C (n=5). Die Angabe der Signifikanzniveaus bezieht sich auf den Paarvergleich zwischen Test 1 und Test 2

Betrachtet man die AUC der Insulin- und Glucosekonzentrationen, zeigt sich auch hier keine Veränderung der Glucoseflächen zwischen Test 1 und Test 2. Die Fläche unter der Insulinkurve ändert sich in der frühen Phase B (0 bis 30 Minuten nach Glucosegabe) von Test 1 auf Test 2 signifikant außer bei der Koronargruppe A. Der höchst signifikante Unterschied in der Phase C (30-120 Minuten) bei der gesamten KHK-Gruppe (Abbildung 15) findet sich hier nur bei der Koronargruppe C.

Die Darstellung der frühen Glucosetoleranzparameter erfolgt in Abbildung 38. Wie auch beim Paarvergleich der gesamten KHK-Gruppe wird bei den einzelnen Koronarscoregruppen keine Veränderung des Insulininkrements und des K-Wertes zwischen Test 1 und Test 2 nachgewiesen. Außerdem finden sich in der Varianzanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede beider Parameter in Test 1 und Test 2 zwischen den drei Gruppen.

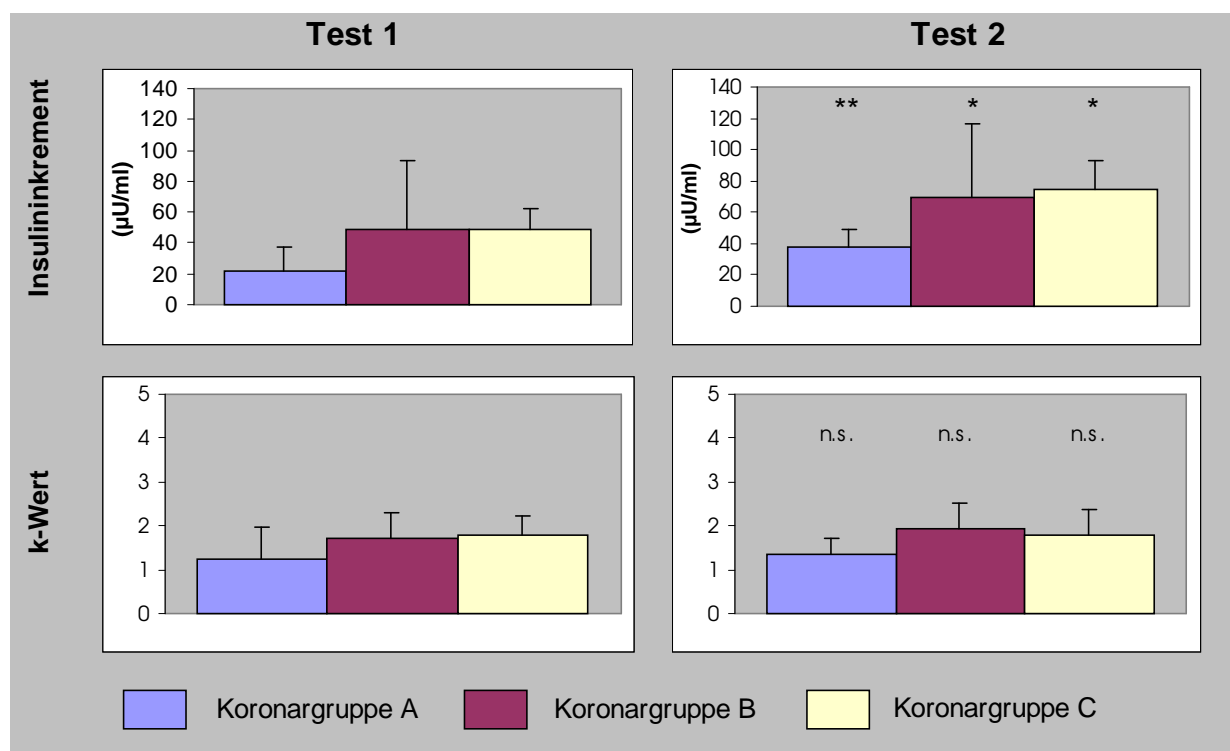


Abbildung 38 Vergleich der frühen Glucosetoleranzparameter, Insulininkrement und K-Wert (MW ± SD) zwischen den Koronargruppen A (n=5), B (n=6) und C (n=5). Die Angabe der Signifikanzniveaus bezieht sich auf den Paarvergleich zwischen Test 1 und Test 2

Der statistische Zusammenhang wurde mit Hilfe der Berechnung der Korrelationen zwischen errechnetem Koronarscore und den Nüchternkonzentrationen, sowie den Flächen unter der Kurve während Phase B und C für Glucose, Insulin, freie Fettsäuren und Triglyceride berechnet. Hierbei findet sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen Koronarscore und Nüchtern-Triglyceridkonzentration bei

Test 2 ($r=0,539$; $p=0,031$) sowie der Triglycerid-AUC während Phase B und C bei Test 2 ($r=0,612$; $p=0,012$). Die übrigen getesteten Zusammenhänge sind statistisch nicht signifikant.

4.3 KORRELATION VON KLINISCHEN MEßWERTEN MIT VERLAUFSGRÖßEN DES BELASTUNGSTESTS

Der statistische Zusammenhang von Meßergebnissen der Körperzusammensetzung mit Verlaufsgrößen der Stoffwechseltests wurde durch Berechnung der Korrelationen zwischen den in Kapitel 3.1.4.1 angegebenen Parametern (*Bioimpedanzanalyse* (BIA), *Waist to Hip Ratio* (WHR), *Body Mass Index* (BMI)) und den unten angeführten Stoffwechselparametern getrennt für beide Gruppen ermittelt.

Die Korrelationskoeffizienten des Vergleichs der Nüchternkonzentrationen mit den Probandencharakteristika in Tabelle 11 zeigen getrennt für beide Gruppen weder Zusammenhänge mit dem Alter noch mit der Körpergröße an. Betrachtet man allerdings die Gesamtgruppe durch Zusammenschluß der Gesunden mit den KHK-Patienten (Tabelle 12), so ergeben sich doch signifikant positive Zusammenhänge des Alters mit Glucose- und Triglyceridkonzentrationen. Zu beachten ist, daß bei dieser Betrachtung der Einfluß der KHK und damit assoziierter Erkrankungen auf die Nüchternstoffwechselwerte nicht berücksichtigt wird.

Korrelationen der Größe mit den Nüchternkonzentrationen zeigen sich nicht. Das Gewicht zeige einen positiven Zusammenhang bei der Gesamtgruppe mit Nüchternglucose und -triglyceriden sowie einen gegenläufigen Zusammenhang mit freiem Glycerin. Diese Korrelationen sind auch bei BMI und WHR nachweisbar. Da der BMI aus dem Gewicht berechnet wird (Kapitel 3.1.4.1), lassen sich gemeinsame Zusammenhänge bei beiden Variablen erwarten.

Die Bestimmung der relativen Körperzusammensetzung mit Hilfe der Bioimpedanzanalyse zeigt Zusammenhänge der ermittelten Parameter mit den Nüchternkonzentrationen von Insulin- und Cholesterinwerten. Die Erklärung des gegensinnigen Korrelationskoeffizienten mit gleichem Betrag von relativer Fettmasse und Magermasse ergibt sich aus der Tatsache, daß die Summe beider prozentualer Werte jeweils 1 (=100% Körpergewicht) ergibt und damit ein direkter, umgekehrt proportionaler Zusammenhang besteht (Kapitel 3.1.4.1).

Gesunde Probanden								
Nüchternwerte	Alter	Größe	Gewicht	BMI	WHR	%-Fett (BIA)	%-LBM (BIA)	%-H ₂ O (BIA)
Glucose	-0,097	0,306	0,409	0,356	0,317	-0,575*	0,575*	0,488*
Insulin	-0,039	0,044	0,220	0,312	0,252	0,074	-0,074	-0,123
Triglyceride	0,402	0,363	0,533*	0,493*	0,673**	0,287	-0,287	-0,422
Freie Fettsäuren	-0,034	-0,324	-0,212	-0,029	-0,264	0,020	-0,020	0,074
Freies Glycerin	-0,001	-0,224	-0,214	-0,142	-0,250	0,071	-0,071	0,032
Gesamtcholesterin	0,391	-0,362	-0,252	-0,081	-0,238	0,725**	-0,725**	-0,684**
Freies Cholesterin	0,479	-0,467	-0,285	-0,030	-0,224	0,748**	-0,748**	-0,688**
Veres. Cholesterin	0,346	-0,312	-0,233	-0,099	-0,237	0,698**	-0,698**	-0,665**
KHK-Patienten								
Nüchternwerte	Alter	Größe	Gewicht	BMI	WHR	%-Fett (BIA)	%-LBM (BIA)	%-H ₂ O (BIA)
Glucose	-0,015	-0,450	-0,238	0,002	0,356	0,449	-0,449	-0,276
Insulin	-0,058	-0,306	-0,005	0,149	0,523*	0,612*	-0,612*	-0,491
Triglyceride	-0,397	0,013	0,349	0,329	0,379	0,175	-0,175	-0,271
Freie Fettsäuren	-0,271	-0,008	0,228	0,222	0,324	0,479	-0,479	-0,499*
Freies Glycerin	0,065	-0,102	-0,592*	-0,514*	0,013	0,220	-0,220	-0,063
Gesamtcholesterin	-0,255	-0,034	0,246	0,262	0,367	0,211	-0,211	-0,317
Freies Cholesterin	-0,370	-0,127	0,369	0,428	0,447	0,305	-0,305	-0,405
Veres. Cholesterin	-0,153	0,034	0,139	0,123	0,281	0,127	-0,127	-0,229

Tabelle 11: Berechnung der Korrelationen (Korrelationskoeffizient r) zwischen den Nüchternkonzentrationen (MW Test 1 und Test 2) und klinischen Meßwerten der gesunden Probanden ($n=17$) und KHK-Patienten ($n=16$). Relativer Fettgehalt vom Körpergewicht (%-Fett), fettfreie Masse (%-LBM) und Wassergehalt (%-H₂O) mittels BIA-Messung. Signifikante Korrelationen sind grau unterlegt (mit Angabe des Signifikanzniveaus)

Nach Aufteilung in die einzelnen Gruppen (gesunde Probanden und KHK-Patienten) sind die zuvor gefundenen Korrelationen nicht mehr in beiden Gruppen nachweisbar, was einerseits auf ein unterschiedliches Stoffwechselverhalten der KHK-Patienten schließen lassen könnte, andererseits dürfte die homogenere Verteilung der klinischen Meßwerte im Vergleich zu den Gesunden bei der Korrelationsrechnung eine Rolle spielen.

Gesamte Probandengruppe								
Nüchternwerte	Alter	Größe	Gewicht	BMI	WHR	%-Fett (BIA)	%-LBM (BIA)	%-H ₂ O (BIA)
Glucose	0,370*	0,080	0,376*	0,420*	0,541**	0,053	-0,053	-0,046
Insulin	0,256	-0,060	0,273	0,360*	0,438*	0,432*	-0,432*	-0,391*
Triglyceride	0,349*	0,199	0,519**	0,501**	0,537**	0,260	-0,260	-0,398*
Freie Fettsäuren	-0,221	-0,264	-0,190	-0,100	-0,244	0,141	-0,141	-0,039
Freies Glycerin	-0,313	-0,221	-0,474**	-0,446**	-0,402*	0,044	-0,044	0,121
Gesamtcholesterin	0,112	-0,265	-0,057	0,052	-0,047	0,477**	-0,477**	-0,50**
Freies Cholesterin	-0,007	-0,328	-0,062	0,081	-0,091	0,468**	-0,468**	-0,467**
Veres. Cholesterin	0,164	-0,217	-0,051	0,034	-0,022	0,452**	-0,452**	-0,490**

Tabelle 12: Berechnung der Korrelationen (Korrelationskoeffizient r) zwischen den Nüchternkonzentrationen (MW Test 1 und Test 2) und klinischen Meßwerten der Gesamtgruppe ($n=33$). Relativer Fettgehalt vom Körpergewicht (%-Fett), fettfreie Masse (%-LBM) und Wassergehalt (%-H₂O) mittels BIA-Messung. Signifikante Korrelationen sind grau unterlegt (mit Angabe des Signifikanzniveaus)

Die Korrelationen der Flächen unter den Konzentrationskurven während Phase B und C (0 - 120 Minuten) des i.v.-Glucosetoleranztests mit den Körpercharakteristika sind in Tabelle 13 wiedergegeben. Hervorzuheben ist der Zusammenhang der Insulinflächen mit BMI und WHR bei beiden Tests. Die KHK-Patienten zeigen diesen Zusammenhang nur für die WHR, zusätzlich aber eine Korrelation der Insulin-AUC mit dem relativen Fettgehalt der Patienten und eine gegensinnige Korrelation mit Wassergehalt und Magermassenanteil bei Test 2.

Die Glucoseflächen korrelieren mit dem BMI bei Test 1 und mit den relativen Körperzusammensetzungen bei Test 2 der Gesunden und Test 1 der KHK-Patienten.

Das Insulininkrement als Maß der frühen Insulinantwort auf die Glucoseinjektion zeigt eine Zunahme mit dem Gewicht und der WHR der Probanden in beiden Tests. Hingegen findet sich in der KHK-Gruppe eine Abnahme des K-Wertes als Maß des frühen Glucoseabstroms mit zunehmender WHR bei Test 1 und zunehmendem Fettgehalt bei beiden Tests.

Gesunde Probanden									
Fläche unter der Kurve (AUC)		Alter	Größe	Gewicht	BMI	WHR	%-Fett (BIA)	%-LBM (BIA)	%-H ₂ O (BIA)
Test 1	Glucose	-0,055	0,092	0,484*	0,676**	0,407	-0,036	0,036	-0,054
	Insulin	0,278	0,208	0,576*	0,715**	0,665**	0,089	-0,089	-0,240
	k-Wert	0,258	0,083	0,101	0,083	-0,116	0,258	-0,258	-0,345
	Insulin-Inkrement	0,325	0,278	0,531*	0,576*	0,601*	-0,118	0,118	-0,023
Test 2	Glucose	0,558*	-0,240	0,045	0,333	0,206	0,594*	-0,594*	-0,662**
	Insulin	0,292	0,381	0,671**	0,691**	0,711**	0,077	-0,077	-0,235
	k-Wert	-0,073	0,249	0,374	0,344	0,251	-0,360	0,360	0,291
	Insulin-Inkrement	0,267	0,331	0,559*	0,573*	0,582*	-0,222	0,222	0,081
KHK-Patienten									
Fläche unter der Kurve (AUC)		Alter	Größe	Gewicht	BMI	WHR	%-Fett (BIA)	%-LBM (BIA)	%-H ₂ O (BIA)
Test 1	Glucose	-0,427	-0,062	0,497	0,517*	0,487	0,577*	-0,577*	-0,608*
	Insulin	-0,047	0,032	0,381	0,344	0,514*	0,447	-0,447	-0,464
	k-Wert	-0,311	0,110	-0,112	-0,170	-0,596*	-0,688**	0,688**	0,597*
	Insulin-Inkrement	0,041	0,201	0,079	-0,048	0,027	-0,263	0,263	0,190
Test 2	Glucose	-0,146	0,106	-0,084	-0,128	0,005	0,392	-0,392	-0,340
	Insulin	-0,140	-0,223	0,217	0,322	0,603*	0,576*	-0,576*	-0,503*
	k-Wert	0,339	0,188	-0,039	-0,149	-0,376	-0,513*	0,513*	0,482
	Insulin-Inkrement	-0,041	0,194	0,136	0,008	0,073	-0,284	0,284	0,233

Tabelle 13: Berechnung der Korrelationen (Korrelationskoeffizient r) zwischen den Flächen unter den Glucose- und Insulinkurven (AUC Phase B + C) und klinischen Meßwerten der gesunden Probanden (n=17) und KHK-Patienten (n=16). Relativer Fettgehalt vom Körpergewicht (%-Fett), fettfreie Masse (%-LBM) und Wassergehalt (%-H₂O) mittels BIA-Messung. Signifikante Korrelationen sind grau unterlegt (mit Angabe des Signifikanzniveaus)

Zur Untersuchung, ob ein Zusammenhang zwischen der Größe der Veränderungen von Glucose- und Insulinkonzentrationen durch orale Fettgabe und den Meßwerten der Körperzusammensetzung besteht, wurden die Differenzen der AUC zwischen Test 1 und Test 2 ermittelt und die Korrelationen berechnet (Tabelle 14). Hierin unterscheiden sich Gesunde und Teilnehmer der KHK-Gruppe. Bei Gesunden ist eine Zunahme der Glucosekonzentration im Toleranztest unter Fettgabe mit dem Alter und zunehmendem Fettgehalt, sowie eine Zunahme der Insulindifferenz mit

dem Körpergewicht und der WHR zu verzeichnen. Die KHK-Patienten zeigen dagegen eine Abnahme der Glucosefläche mit zunehmendem Gewicht und WHR.

Gesunde Probanden								
AUC-Differenz Test 2 - Test 1	Alter	Größe	Gewicht	BMI	WHR	%-Fett (BIA)	%-LBM (BIA)	%-H ₂ O (BIA)
Glucose	0,531*	-0,282	-0,336	-0,234	-0,136	0,548*	-0,548*	-0,537*
Insulin	0,234	0,464	0,603*	0,497*	0,584*	0,045	-0,045	-0,172
KHK-Patienten								
AUC-Differenz Test 2 - Test 1	Alter	Größe	Gewicht	BMI	WHR	%-Fett (BIA)	%-LBM (BIA)	%-H ₂ O (BIA)
Glucose	0,371	0,186	-0,693**	-0,763**	-0,590*	-0,301	0,301	0,393
Insulin	-0,164	-0,387	-0,111	0,097	0,336	0,374	-0,374	-0,240

Tabelle 14: Berechnung der Korrelationen (Korrelationskoeffizient r) zwischen den Differenzen von Test 1 auf Test 2 der Flächen unter den Glucose- und Insulinkurven (AUC-Differenz Phase B + C) und klinischen Meßwerten der gesunden Probanden (n=17) und KHK-Patienten (n=16). Relativer Fettgehalt vom Körpergewicht (%-Fett), fettfreie Masse (%-LBM) und Wassergehalt (%-H₂O) mittels BIA-Messung. Signifikante Korrelationen sind grau unterlegt (mit Angabe des Signifikanzniveaus)

Wie bei den Parametern der Glucosetoleranz erfolgte auch die Berechnung der Korrelationen mit den Flächen unter den Lipidkonzentrationskurven während Phase B und C (Tabelle 15 und Tabelle 16). Die Triglyceridflächen bei den Probanden werden mit zunehmendem Gewicht und WHR größer, was sich bei der KHK-Gruppe nicht zeigt. Die freien Fettsäuren nehmen mit Vergrößerung des Fettgehaltes nur bei den KHK-Patienten zu. Die supprimierte FFA-Fläche nach Glucoseinjektion dagegen korreliert nur bei Test 2 der Gesunden mit dem Fettgehalt und gegenläufig mit Größe und Gewicht. Mit steigendem BMI und WHR der Probanden nimmt bei Test 1 die Fläche des freien Glycerins ab, eine Zunahme der supprimierten Fläche ist hier aber nicht signifikant. Bei den KHK-Patienten zeigt sich dies nur für das Gewicht. Bei Test 2 gibt es in beiden Gruppen keine Zusammenhänge mit den freien Glycerinflächen.

Gesunde Probanden									
Fläche unter der Kurve (AUC)		Alter	Größe	Gewicht	BMI	WHR	%-Fett (BIA)	%-LBM (BIA)	%-H ₂ O (BIA)
Test 1	Triglyceride	0,428	0,382	0,568*	0,531*	0,685**	0,332	-0,332	-0,496*
	Freie Fettsäuren	0,316	-0,396	-0,378	-0,188	-0,206	0,189	-0,189	-0,099
	Fr. Fettsäuren-Supp	0,027	-0,276	-0,083	0,136	-0,079	0,080	-0,080	-0,008
	Freies Glycerin	-0,048	-0,489*	-0,607**	-0,491*	-0,547*	0,140	-0,140	0,042
	Fr. Glycerin-Supp	0,250	0,048	-0,044	-0,111	0,208	-0,049	0,049	0,055
	Gesamtcholesterin	0,319	-0,450	-0,342	-0,142	-0,385	0,723**	-0,723**	-0,656**
	Freies Cholesterin	0,450	-0,568*	-0,436	-0,166	-0,402	0,759**	-0,759**	-0,672**
	Veres. Cholesterin	0,262	-0,395	-0,298	-0,130	-0,370	0,694**	-0,694**	-0,637**
Test 2	Triglyceride	-0,005	0,564*	0,595*	0,409	0,653**	-0,095	0,095	-0,042
	Freie Fettsäuren	0,182	-0,014	-0,116	-0,139	0,144	-0,159	0,159	0,171
	Fr. Fettsäuren-Supp	0,439	-0,587*	-0,655**	-0,469	-0,461	0,519*	-0,519*	-0,394
	Freies Glycerin	-0,315	0,127	0,056	-0,052	0,047	0,004	-0,004	0,032
	Fr. Glycerin-Supp	0,255	-0,170	-0,401	-0,430	-0,156	-0,051	0,051	0,117
	Gesamtcholesterin	0,299	-0,398	-0,215	0,013	-0,225	0,720**	-0,720**	-0,681**
	Freies Cholesterin	0,173	-0,122	0,020	0,134	0,095	0,256	-0,256	-0,242
	Veres. Cholesterin	0,293	-0,430	-0,262	-0,033	-0,301	0,764**	-0,764**	-0,722**

Tabelle 15: Berechnung der Korrelationen (Korrelationskoeffizient r) zwischen den Flächen unter den Lipidparameterkurven (AUC Phase B + C) und klinischen Meßwerten der gesunden Probanden (n=17). Supp = Suppressionsfläche. Relativer Fettgehalt vom Körpergewicht (%-Fett), fettfreie Masse (%-LBM) und Wassergehalt (%-H₂O) mittels BIA-Messung. Signifikante Korrelationen sind grau unterlegt (mit Angabe des Signifikanzniveaus)

Die Cholesterinkonzentrationen nehmen während Phase B und C bei den gesunden Teilnehmern mit zunehmendem Fettgehalt und abnehmendem Magermassenanteil zu. Nach vorheriger Fettaufnahme (Test 2) gilt dies allerdings nicht für freies Cholesterin. In der KHK-Gruppe finden sich hierzu keine signifikanten Korrelationen.

KHK-Patienten									
Fläche unter der Kurve (AUC)		Alter	Größe	Gewicht	BMI	WHR	%-Fett (BIA)	%-LBM (BIA)	%-H ₂ O (BIA)
Test 1	Triglyceride	-0,396	0,016	0,393	0,371	0,412	0,253	-0,253	-0,346
	Freie Fettsäuren	-0,217	-0,371	0,194	0,380	0,517*	0,625**	-0,625**	-0,603*
	Fr. Fettsäuren-Supp	-0,283	0,445	0,189	-0,038	-0,135	-0,147	0,147	0,036
	Freies Glycerin	0,134	-0,039	-0,533*	-0,492	0,000	0,088	-0,088	0,059
	Fr. Glycerin-Supp	-0,119	-0,095	-0,107	-0,054	-0,035	-0,068	0,068	0,049
	Gesamtcholesterin	-0,373	0,173	0,298	0,203	0,248	0,200	-0,200	-0,324
	Freies Cholesterin	-0,435	-0,061	0,260	0,287	0,372	0,215	-0,215	-0,299
	Veres. Cholesterin	-0,319	0,272	0,295	0,150	0,172	0,179	-0,179	-0,315
Test 2	Triglyceride	-0,461	-0,131	0,196	0,251	0,224	-0,002	0,002	-0,085
	Freie Fettsäuren	-0,373	-0,398	0,009	0,204	0,198	0,060	-0,060	-0,046
	Fr. Fettsäuren-Supp	-0,348	0,273	-0,277	-0,416	-0,056	0,141	-0,141	-0,079
	Freies Glycerin	-0,334	-0,262	-0,167	-0,027	0,101	0,147	-0,147	-0,132
	Fr. Glycerin-Supp	-0,321	0,273	0,000	-0,146	-0,142	-0,160	0,160	0,139
	Gesamtcholesterin	-0,088	-0,062	0,124	0,156	0,223	-0,002	0,002	-0,087
	Freies Cholesterin	-0,527*	-0,096	0,266	0,305	0,232	0,039	-0,039	-0,150
	Veres. Cholesterin	0,318	-0,006	-0,052	-0,040	0,112	-0,036	0,036	0,006

Tabelle 16: Berechnung der Korrelationen (Korrelationskoeffizient r) zwischen den Flächen unter den Lipidparameterkurven (AUC Phase B + C) und klinischen Meßwerten der KHK-Patienten (n=16). Relativer Fettgehalt vom Körpergewicht (%-Fett), fettfreie Masse (%-LBM) und Wassergehalt (%-H₂O) mittels BIA-Messung. Signifikante Korrelationen sind grau unterlegt (mit Angabe des Signifikanzniveaus)

5 DISKUSSION

5.1 BEEINFLUSSUNG DER GLUCOSETOLERANZ DURCH POSTPRANDIALE VERÄNDERUNGEN IM FETTSTOFFWECHSEL

5.1.1 Belastungstests zur Untersuchung des Glucose- und Lipidstoffwechsels

In dieser Studie soll der Einfluß des Lipidstoffwechsels auf die Glucosetoleranz im Vordergrund stehen. Um auf der einen Seite möglichst physiologische Vorgänge zu simulieren und auf der anderen Seite die komplizierten Vernetzungen beobachten zu können, wurde die Kombination aus einer Belastung des Probanden mit aufgenommenem Fett *via naturalis* und die eher experimentelle Beobachtung des Kohlenhydratstoffwechsels mittels intravenösem Glucosetoleranztest gewählt.

5.1.1.1 Methoden zur Glucosetoleranzmessung

Zur Beurteilung der Glucosetoleranz und Feststellung einer eventuellen Insulinresistenz werden verschiedene Untersuchungstechniken eingesetzt. Eine etablierte Methode ist der Einsatz sogenannter Clamp-Techniken (16). Die hyperglycämische Clamp-Technik ist eine Methode zur Bestimmung der β -Zell-Sensitivität auf Glucose, die euglycämische Insulin Clamp-Technik zur Messung der Gewebe-Sensitivität auf Insulin. Dabei wird durch Kontrolle einer konstanten Glucosekonzentration auf erhöhtem Niveau (hyperglycämische Clamp-Technik) durch variable Glucoseinfusion oder durch exogen zugeführtes Insulin (euglycämische Insulin Clamp-Technik) das Rückkopplungsprinzip zwischen Insulin und Glucose von außen kontrolliert, um einzelne Aspekte, wie β -Zell-Funktion und periphere Insulinresistenz, beurteilen zu können (14;65;140).

Eine weitere Möglichkeit, die Insulinwirksamkeit bzw. eventuelle Insulinresistenz zu bestimmen, ist die pharmakologische Unterdrückung der Insulinproduktion, z.B. mit Somatostatin. Über die Menge der zugeführten Glucose und des zugeführten Insulins wird dessen Wirksamkeit ermittelt (Insulin Suppressions-Test (44)).

Die beschriebenen Testverfahren zur Erfassung einer Insulinresistenz ermöglichen durch ein kontrolliertes Eingreifen in das Regulationssystem, einzelne Facetten der

Glucosehomöostase, wie β -Zell-Funktion oder periphere Insulinresistenz, zu betrachten.

Ein Nachteil ist allerdings der apparative, finanzielle und an Laborbedingungen geknüpfte Aufwand, der diese Methode für den Einsatz bei Studien mit einer größeren Patientenzahl oder unabhängig von Laboreinrichtungen schwierig macht.

Ein Ziel unserer Studie war es jedoch, bei einer zunächst begrenzten Probandenzahl einen einfach durchzuführenden Test zu etablieren. Eine entsprechende Vereinfachung der Untersuchung von Insulinwirksamkeit und β -Zell-Funktion ist der von Bergman et al. entwickelte Minimal Model Ansatz, der mit Hilfe eines relativ einfachen i.v.-Glucosetoleranztests über die computergesteuerte Auswertung der Glucose- und Insulinkonzentrationsverläufe die Ermittlung solcher Parameter gestattet (128).

5.1.1.2 Fettbelastung zur Untersuchung des postprandialen Lipidstoffwechsels

Das Protokoll der vorliegenden Studie sollte weiterhin der Beobachtung des Einflusses freier Fettsäuren auf die Insulinresistenz dienen. Deshalb war eine Stimulierung des Lipidstoffwechsels mit dem Testverfahren nötig. Da ein solcher Test der Früherkennung von Risikoprofilen der Entwicklung eines Metabolischen Syndroms und weiterhin der koronaren Herzerkrankung dienen sollte, können einfache Nüchternkonzentrationen relevanter Stoffwechselparameter hier nicht weiterhelfen. In die Studie wurden Patienten aufgenommen, die durch eine bestehende Atherosklerose ein pathologisches Stoffwechselverhalten erwarten ließen. Solche Veränderungen sind nicht bei einer Momentaufnahme im Nüchternzustand zu erwarten, sondern es sollte ein Augenmerk auf den postprandialen Lipidstoffwechsel gelegt werden (7). Die Ausführungen Luleys (8) über die Anwendung von Verfahren zur Messung atherogener Lipoproteine in der Postprandialphase haben Anlaß dazu gegeben, einen oralen Fettbelastungstest anzuwenden. Ein solcher Test bietet zur Untersuchung des Einflusses postprandialer Abläufe im Lipidstoffwechsel auf die Glucosetoleranz die Möglichkeit, eine physiologische Stimulierung des Fettstoffwechsels zu erreichen, die zu einem Anstieg von Triglyceriden und freien Fettsäuren 4-6 Stunden nach Fettaufnahme im Plasma führt (8;141). Aus diesem Grunde wurde die Durchführung des

Glucosetoleranztests zu einem Zeitpunkt gewählt, der eine signifikante Erhöhung dieser Werte nach oraler Fettgabe erwarten ließ.

Die intravenöse Applikation von Triglyceriden bietet ebenfalls eine Bereitstellung freier Fettsäuren in noch höherer Konzentration. In dieser Arbeit interessierten aber die eher physiologischen Abläufe im Lipidstoffwechsel nach Aufnahme über den Gastrointestinaltrakt. Die stärker experimentell betonte i.v.-Fettgabe wäre Gegenstand einer weiteren Studie im Anschluß an die vorliegenden Ergebnisse, um die Einflüsse der Aufspaltung und Absorption des zugeführten Fettes im Darm zu kontrollieren.

Um die Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der Fettbelastung zu gewährleisten, wurde eine industriell gefertigte Fettemulsion verwendet, die Sonnenblumenöl als Substrat enthielt. Eine exogene Beeinflussung des Glucosestoffwechsels sollte auf diese Weise vermieden werden, obgleich allein durch Ausschüttung von gastrointestinalen Hormonen, wie Sekretin-Pankreozymin, eine Stimulation der β -Zelle etwa 90 Minuten nach oraler Fettgabe mit geringem Insulinanstieg beschrieben wurde (141;142). Diese dürfte aber eine direkte Veränderung der Insulinkonzentration zu dem in diesem Protokoll gewählten Zeitpunkt von 4 Stunden nach Fettaufnahme nicht mehr bewirken.

Die verabreichte Fettmenge richtete sich nach den von Luley (8) vorgeschlagenen Angaben in der Größenordnung von etwa 1 g Fett pro kg Körpergewicht. Studien haben gezeigt, daß eine Zunahme oral aufgenommenen Fettes auch eine Zunahme der postprandialen Triglyceridanstiege hervorruft (143). Auf der einen Seite würde die Verabreichung eines immer gleich großen Fettvolumens den unterschiedlichen Konstitutionen der Testteilnehmer nicht gerecht werden, auf der anderen Seite wäre bei adipösen Patienten durch den relativ vermehrten Anteil der Fettmasse eine Bemessung der zu verabreichenden Fettmenge am Körpergewicht zu hoch angesetzt. Deshalb wurde hier die Fettgabe mit 1,5 g pro kg Magermasse festgesetzt, welche mit Hilfe einer Bioimpedanzanalyse ermittelt wurde. So wurde von einer angemessenen Fettbelastung ausgegangen, ohne die Körpermasse außer Acht zu lassen und ohne das Körpergewicht überzubewerten.

5.1.1.3 Probandenauswahl und Rekrutierungskriterien

Die Anwendung des kombinierten i.v.-Glucosetoleranztests mit einer oralen Fettbelastung sollte zunächst der Untersuchung des Einflusses freier Fettsäuren auf

Insulin- und Glucoseverlauf im Postprandialzustand dienen. Daher wurde bei den selben Individuen die Wiederholung der Glucosetoleranzmessung sowohl unter Nüchternbedingungen als auch nach Fettaufnahme vorgenommen. Als Testteilnehmer wurden zunächst gesunde Probanden nach den in Kapitel 3.1.1 genannten Kriterien ausgewählt. Zur Zusammenstellung eines Normalkollektivs erfolgte der Einschluß von Frauen und Männern im Alter zwischen 16 bis 51 Jahren. Kinder und Erwachsene im hohen Alter sollten wegen zu erwartender Unterschiede im Stoffwechsel (144) nicht eingeschlossen werden. Aufgrund bekannter Veränderungen der Fettsäurekonzentration und der Insulinresistenz (29;53) wurde auf adipöse Probanden ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$) verzichtet.

Wichtig erschien die Festlegung der Länge des Nüchternintervalls vor Durchführung der Tests. Eine Nüchternzeit von etwa 12 Stunden zeigte in Studien eine Abhängigkeit der basalen Insulinrate von der Konzentration zirkulierender freier Fettsäuren. Wurde diese FFA-Konzentration durch pharmakologische Beeinflussung beseitigt (Nikotinsäure-Infusion), kam es zu einem etwa 50%igem Abfall der basalen Insulinrate (6). Ab einer Fastenperiode von 24 bis 48 Stunden fand sich zusätzlich eine Beeinflussung der glucosestimulierten Insulinrate durch die bestehende FFA-Konzentration (145). Insbesondere diese Insulinsekretion nach Glucosegabe stand im Interesse der vorliegenden Studie. Eine einfache Übernacht-Nüchternphase scheint noch keine Abhängigkeit der Insulinsekretion von der Fettsäurekonzentration des Nüchternblutes zu bedingen (6), so daß eine 12-stündige Nahrungskarenz als ausreichend und nicht zu lange angesehen wurde.

Der an gesunden Probanden gestartete Test sollte nun bei einem Patientenkollektiv zur Untersuchung eventueller pathologischer Veränderungen angewendet werden. Als entscheidendes Einschlusskriterium wurde eine angiographisch gesicherte KHK gefordert (Kapitel 3.1.1.2). Zielgruppe waren Testteilnehmer, die zwar eine KHK, aber keinen manifesten Diabetes mellitus entwickelt hatten. Der Einfluß einer Fettbelastung auf die Insulinresistenz im Rahmen eines *Metabolischen Syndroms* sollte untersucht werden. Eine gestörte Glucosetoleranz ist im Rahmen dieses Syndroms und bei vielen KHK-Patienten zu erwarten (70;146). Das Stadium einer Insulinresistenz mit kompensatorischer Hyperinsulinämie (28) war für die Fragestellung interessant. Die fortgeschrittene Erkrankung mit eventuellem β -Zell-Versagen war nicht relevant, da die Anwendung eines Tests zur Früherkennung von

Stoffwechselstörungen vorgesehen war. Deshalb wurde ein manifester Diabetes mellitus in Anlehnung an die Kriterien des National Diabetes Data Group von 1979 (51) mit einer Nüchternhyperglycämie > 140 mg/dl als ein Ausschlußkriterium definiert. Ein oraler Glucosetoleranztest zum Ausschluß eines Diabetes mellitus wurde nicht durchgeführt. Als Screening für die Patienten wurde ein postprandialer Blutzucker von < 140 mg/dl gefordert. Bei Überschreitung wurde ein Nüchternblutzucker bestimmt, der unter der Schwelle von 120 mg/dl liegen mußte. Die neuen Kriterien des Experten Komitees (139) machen die Diagnose eines Diabetes mellitus an einem Nüchternblutzucker > 126 mg/dl oder dem Auftreten von Symptomen (Polyurie, Polydipsie, unerklärbarer Gewichtsverlust) bei einem Gelegenheitsblutzucker von > 200 mg/dl fest. Auch diese Kriterien wurden von keinem der Probanden erfüllt, die maximale bei Test 1 bestimmte Nüchternglukosekonzentration lag bei den Patienten bei 118 mg/dl, maximaler postprandialer Blutzucker bei 154 mg/dl (als einziger über der 140 mg/dl-Schwelle; Nüchternblutzucker dieses Patienten war dann 98 mg/dl).

Bezüglich einer Fettstoffwechselstörung durften die Testteilnehmer aktuell nicht mit einem Lipidsenker behandelt werden, um die Beurteilung des Konzentrationsverlaufs der Lipidparameter nicht zu beeinflussen (Kriterien siehe Kapitel 3.1.1.2). Eine Einschränkung der Einschußkriterien durch Vorliegen einer Erhöhung des Cholesterins oder der Triglyceride wurde nicht vorgenommen. Auch wurden die freien Fettsäuren vor Studieneinschuß nicht gemessen. Die diskutierten Effekte langfristiger Erhöhung freier Fettsäuren bei Patienten mit *Metabolischem Syndrom* (5) sind Bestandteil der Fragestellung, so daß hier keine Einschränkung durch eine Erhöhung des Cholesterins oder der Triglyceride gemacht wurde. So kam es zu einer signifikant höheren Triglyceridkonzentration bei dem KHK-Kollektiv.

Differenzen in der Geschlechts-, Alters- und Körpergewichtsverteilung bedingen, daß Mittelwertunterschiede von Stoffwechselfparametern zwischen beiden Gruppen nicht allein auf das Vorliegen einer KHK zurückgeführt werden können. Das Studienkonzept war aber so ausgelegt (Kapitel 2), daß insbesondere über intraindividuelle Vergleiche zwischen Konzentrationsverläufen der Stoffwechselparameter von Test 1 und Test 2, Aussagen über den Einfluß einer Lipidbelastung auf die Glucosetoleranz gemacht werden können. Die Beobachtung der glucosestimulierten Insulinantwort und das Verhalten nach einer Fettbelastung zur

Untersuchung des Lipideinflusses soll im Folgenden versuchen, Unterschiede zwischen den KHK-Patienten und Gesunden darzustellen.

Der prädiktive Wert solcher Stoffwechselltests könnte nur im Rahmen einer kontrollierten prospektiven Studie beurteilt werden, dies kann mit vorliegender Arbeit nicht geleistet werden.

5.1.2 Interaktionen des Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsels

Der kombinierte orale Fettbelastungs- / i.v.-Glucosetoleranztest wurde zunächst an der gesunden Probandengruppe angewendet. Die wechselseitige Beeinflussung von Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel soll zunächst von Seiten des Glucose- und Insulinverlaufs nüchtern (Test 1) und nach oraler Fettgabe (Test 2) beurteilt werden. Die Diskussion des Einflusses eines Glucosebolus auf den Verlauf der postprandialen Fettstoffwechsellparameter folgt darauf.

5.1.2.1 *Beeinflussung der glucosestimulierten Insulinkonzentration durch orale Fettgabe*

Basale Glucose- und Insulinkonzentrationen

Nach Aufnahme der Lipidemulsion erfolgte im Verlauf der postprandialen Konzentrationsänderungen der Lipidparameter auch eine geringe Veränderung der Glucose- und Insulinkonzentrationen (Tabelle 6). Etwa 4 Stunden nach Fettaufnahme kam es zu einem Absinken der Glucose- und der Insulinkonzentration (bei den Gesunden war die Insulinkonzentration nach 4 Stunden im Vergleich zur Nüchternkonzentration hoch signifikant abgefallen, $p = 0,003$, nach 3 Stunden 40 Minuten noch nicht signifikant). Eine anhaltende Insulinsekretion durch eine eventuelle Stimulation über gastrointestinale Faktoren wie zuvor beschrieben (141;142) ist hier nicht nachweisbar. Die Studien zeigten einen Anstieg der Insulinsekretion nur innerhalb der ersten 1,5 Stunden. Vorausgesetzt ein solcher passagerer Insulinanstieg hätte stattgefunden, könnte auch eine Abnahme der Glucosekonzentration erklärt werden. In einer Untersuchung wurde zusätzlich eine Reduzierung der hepatischen Glucoseproduktion durch eine minimale Insulinerhöhung beschrieben (147), welche ebenso die beobachtete Abnahme der Glucosekonzentration erklären könnte. Trotzdem zeigten vergleichbare Untersuchungen keinen Einfluß einer alleinigen oralen Fettgabe auf die Insulin- und Glucosekonzentration nach 240 Minuten verglichen mit den Ausgangswerten (141).

Insulinsekretion und β -Zell-Funktion

Gemäß Protokoll eines i.v.-Glucosetoleranztests verlaufen nach i.v.-Bolusgabe die Glucose- und Insulinkurven mit zunächst raschem Anstieg und nach etwa 5 Minuten wieder mit abnehmender Konzentration (Abbildung 10). Die durch den Glucosestimulus ausgelöste rasche Insulinsekretion kann mit Hilfe des Insulininkrements als Differenz zwischen Insulinpeak und Basalkonzentration ausgedrückt werden (Kapitel 3.1.5.2). Damit kann die erste Phase der Insulinsekretion erfaßt werden (137). Die Insulinantwort auf einen i.v.-Glucosebolus verläuft biphasisch mit einem frühen Insulinausstoß innerhalb der ersten 10 Minuten und anschließend langsam abfallender Konzentration (16). Insbesondere bei manifestem Diabetes mellitus Typ 2 findet sich ein Verlust dieses Insulinpeaks (28). Diese frühe Phase (0 - 10 Minuten) darf nicht mit der frühen Phase B (0 - 30 Minuten) des hier beschriebenen Versuchsablaufs verwechselt werden. Die Einteilung in Phase B und C des i.v.-Glucosetoleranztests erwies sich als hilfreich zur Beurteilung eines prolongierten Glucose- / Insulinverlaufs bei der Unterscheidung zwischen Patienten und Probanden.

Der weitere Konzentrationsverlauf zeigt, daß bei gesunden Probanden und ohne vorherige Fettgabe (Test 1) die Glucoseausgangskonzentration nach etwa 1 Stunde wieder erreicht ist (Tabelle 7), während eine zumindest gering über der Basalrate liegende Insulinkonzentration über 2 Stunden erhalten bleibt.

Vergleicht man nun Glucose- und Insulinverlauf der Probanden zwischen Test 1 und Test 2 (4 Stunden nach oraler Fettgabe), so zeigt zunächst das Insulininkrement eine deutlich erhöhte Insulinantwort während der frühen Phase (Tabelle 8). Diese steigt unter dem Einfluß der Fettgabe um mehr als 80%. Ebenso ist die Fläche unter der Insulinkurve während der ersten 30 Minuten signifikant bei Test 2 erhöht, eine Zunahme der Gesamtinsulinausschüttung anzeigend (Abbildung 15). Daß dieser Effekt nicht auf einer Verschiebung des Zeitpunktes der Glucoseinjektion zu späterer Tageszeit (8:00 Uhr bei Test 1, 12:00 bei Test 2) beruht, wird deutlich bei Betrachtung des normalen 24 Stunden Verlaufs. Reaven et al. untersuchten in einer Studie den Insulinverlauf bei gesunden Probanden über 24 Stunden mit Einnahme von Mahlzeiten (81). Zumindest bei dieser oralen glucosestimulierten Insulinantwort war im Vergleich des morgendlichen zum mittäglichen Peak keine so ausgeprägte Zunahme zu verzeichnen. Weiterhin steht diese Beobachtung im Einklang mit

mehreren vergleichbaren Untersuchungen, die eine Zunahme der Insulinantwort nach oraler (112;148) und intravenöser Fettbelastung (149-151) auf eine i.v.-Glucoseinjektion oder auch orale Glucosegabe dokumentierten.

Dabei zeigte sich, daß die Steigerung der Insulinsekretion durch Lipideinfluß von der Länge einer TG-Infusion abhängig war. Bei nur kurzzeitiger Infusion konnte keine Veränderung der oralen glucosestimulierten Insulinantwort beobachtet werden (152). Eine Erklärung wurde darin gesehen, daß nicht Triglyceride selbst, sondern freie Fettsäuren als Substrate des Lipidstoffwechsels an dem Einfluß auf die Insulinsekretion beteiligt sind, da Studien mit längerer Infusionsdauer und nachgewiesenem Anstieg der FFA diese Veränderungen in der β -Zell-Antwort zeigen konnten (153). Vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie zeigten Paolisso et al. einen Anstieg der Insulinausschüttung auf i.v.-Glucoseinjektion nach 6-stündiger Fettinfusion (150). Wurde die Infusion über 24 Stunden ausgedehnt, kam es zum gegenteiligen Effekt mit deutlicher Reduktion der Insulinabgabe. Diese Ergebnisse verdeutlichen, daß die langfristige, dauerhafte Erhöhung der Fettsäurekonzentration negative Effekte auf die β -Zell-Funktion haben kann, obwohl die kurzzeitige Fettsäuresteigerung wie in dem vorliegenden Experiment eine Zunahme der glucosestimulierten Insulinsekretion bewirkt (150).

Neuere Untersuchungen unterstützen die Ansicht, daß freie Fettsäuren für die Regulation von β -Zell-Funktion und Insulinsekretion verantwortlich sind. So zeigte eine Studie von Boden et al. eine Reduktion der basalen Insulinsekretionsrate nach induziertem Abfall der FFA-Konzentration durch Nikotinsäure (154). Zusätzlich wurde eine Abhängigkeit der glucosestimulierten Insulinsekretion von der Anwesenheit zirkulierender Fettsäuren bei einer längeren Fastenperiode über 24 Stunden, die von einer Erhöhung der Konzentration freier Fettsäuren begleitet ist, gefunden (155). Die Ergebnisse dieser Studien und von in vitro- und Tierversuchen (107;108;145) belegen, daß freie Fettsäuren an der Steuerung der endokrinen Pankreaszellen teilnehmen. Dabei konnte eine Zunahme der insulinstimulierenden Potenz mit der Kettenlänge der Fettsäure und dem Grad der Sättigung gezeigt werden (107).

Insulinvermittelte Glucoseaufnahme

Der Insulin- und Glucoseverlauf hängt weiterhin vom Glucoseabstrom ab. Nach Stimulation führt die Insulinsekretion über mehrere Mechanismen zu einer Erhöhung des Glucoseelimination aus der Blutbahn (28). Insulin vermittelt eine verstärkte

Aufnahme von Glucose in die Leber sowie in periphere Gewebe (z.B. Fett- und Muskelgewebe). Dabei spielt die Beeinflussung der Glycolyse und der Glycogensynthese eine entscheidende Rolle (28).

Ein Maß für die Geschwindigkeit der Glucoseelimination ist der ermittelte K-Wert bei einem i.v.-Glucosetoleranztest (Kapitel 3.1.5.1). Der bei Test 1 der 17 gesunden Probanden berechnete K-Wert lag in einem Normbereich von $> 1,4$ (136). Bei Vergleich mit dem K-Wert nach oraler Fettgabe (Test 2) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Abbildung 18). Gestützt wird dieses Ergebnis durch den Vergleich der Fläche unter der Glucosekurve während der ersten 30 Minuten nach Glucoseinjektion (Phase B). Auch hier wurde kein signifikanter Unterschied im Paarvergleich festgestellt (Abbildung 15). Weiterhin fand sich bei der Multivarianzanalyse kein statistischer Unterschied des Glucosekonzentrationsverlaufs unter Einbeziehung des Zeitfaktors zwischen beiden Tests (Kapitel 4.1.1).

Dieses Ergebnis belegt, daß unter den Bedingungen vorheriger Fettaufnahme bei dem untersuchten Kontrollkollektiv keine signifikante Veränderung des Glucoseverlaufs eingetreten ist, obwohl eine deutlich verstärkte Insulinausschüttung festgestellt worden war. Die Glucoseelimination wurde demnach offensichtlich durch eine kompensatorische Hyperinsulinämie aufrechterhalten. Welcher Aspekt der oben genannten Determinanten der Glucosehomöostase hierfür verantwortlich ist, läßt sich mit dem hier vorliegenden Versuchsprotokoll nicht beantworten.

Die getrennte Beobachtung der insulinbedingten Glucoseaufnahme in die Leber und in gastrointestinales Gewebe (durch Lebervenenpunktion) sowie peripheres Muskelgewebe (Femoralvenenpunktion) zeigte, daß dabei die dominierende Rolle von der peripheren Muskulatur übernommen wird (156). Eine Steigerung der Glucoseaufnahme durch Insulin wurde nur zu einem geringen Teil von Leber und Darm übernommen, der Hauptanteil wurde in der peripheren Muskulatur aufgenommen. Auch das Fettgewebe scheint nur zu einem geringen Prozentsatz am Glucoseabstrom teilzunehmen (157). Somit wird die periphere Muskulatur für den entscheidenden Wirkungsort der insulinstimulierten Glucoseaufnahme gehalten (35). Die aufgenommene Glucose wird dabei in Muskel-Glycogenspeicher eingebaut (156).

Untersuchungen zur Beeinflussung des Lipidstoffwechsels auf die Glucoseverwertung zeigten, daß neben der Beeinflussung der Insulinsekretion und der hepatischen Glucoseproduktion, auch im peripheren Muskelgewebe freie Fettsäuren eine

entscheidende Rolle spielen. Eine Erhöhung freier Fettsäuren konnte mit einer Reduzierung der insulinstimulierten Glucoseaufnahme in Zusammenhang gebracht werden (123;124). Diese Ergebnisse wurden schon in frühen Studien mit FFA-Erhöhung durch orale Fettgabe (112;158) und auch durch i.v.-Lipidinfusion (151) demonstriert. Zweifel kamen auf, als einige Untersucher diese Effekte nicht nachweisen konnten (159;160). Neuere Studien fanden allerdings einen Zusammenhang bezüglich der Länge einer Fettinfusion und dem FFA-vermittelten Effekt auf die Glucoseaufnahme (161). Da erst nach 3 - 4 stündiger Fettinfusion eine Reduzierung der insulinstimulierten Glucoseaufnahme eintrat, konnten einige Untersucher, welche die Einwirkzeit zu kurz gewählt hatten, keinen Fettsäureeinfluß nachweisen. Wie bereits erwähnt, wird die Aufnahme von Glucose in die Muskulatur durch Kohlenhydratoxidation und Glycogensynthese bestimmt (Kapitel 1.4.2). Für beide konnte eine Reduktion unter erhöhten freien Fettsäuren insbesondere durch Analyse von Muskelbiopsien nachgewiesen werden (162).

Hepatische Glucoseproduktion

Zu den Mechanismen der insulinvermittelten Aufrechterhaltung der Glucosehomöostase gehört auch die Unterdrückung der hepatischen Glucoseproduktion (28), welche bei Betrachtung des Glucoseabstroms mit den erwähnten Meßgrößen, K-Wert und Glucose-AUC, berücksichtigt werden müßte. Bei gesunden Personen wurde aber eine sofortige Unterdrückung der hepatischen Glucoseproduktion nach Insulianstieg dokumentiert, so daß keine Verfälschung des Glucoseabstroms durch eine zusätzliche endogene Zufuhr zu befürchten ist (156). Es scheint jedoch nicht Insulin per se die Gluconeogenese der Leber zu unterdrücken, sondern es wurde eine Vermittlung über freie Fettsäuren vermutet (163). Ein Einfluß von FFA auf die hepatische Glucoseproduktion konnte darin belegt werden, daß durch eine insulinvermittelte Unterdrückung peripherer Fettsäurekonzentrationen die hepatische Glucoseproduktion im Tierversuch reduziert wurde (164). Dieser Einfluß freier Fettsäuren als Mediator von peripheren Insulinwirkungen konnte auch in Studien am Menschen mit Messung der hepatischen Glucoseproduktion bei verschiedenen hohen FFA-Spiegeln belegt werden (162). Die Beobachtung eines FFA-unabhängigen Effekts von Insulin auf die endogene Glucoseproduktion in der Leber läßt darüber hinaus weitere Mechanismen vermuten (165).

Insulinsensitivität und Glucosetoleranz

Die Glucosetoleranz nach einer Glucosebelastung wird im Wesentlichen beeinflusst von drei Faktoren, die für die Wiederherstellung normaler Plasmakonzentrationen wichtig sind. Es handelt sich dabei um die mit dem Studienkonzept untersuchten Vorgänge nach Glucoseapplikation: (1.) Insulinsekretion, (2.) Glucoseaufnahme in die Gewebe und (3.) Unterdrückung der hepatischen Glucoseproduktion (28). Daß alle drei Faktoren der Regulation freier Fettsäuren unterliegen könnten, wurde aufgrund der erwähnten Studien vermutet. Besonderes Interesse kommt aber der Glucoseaufnahme durch die periphere Muskulatur zu, da bei Untersuchung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine gestörte Insulinwirksamkeit, respektive eine Insulinresistenz hauptsächlich in diesem Gewebe nachgewiesen wurde. Eine wesentliche Veränderung des Glucosemetabolismus in Gastrointestinaltrakt, Leber, Fettgewebe und Gehirn trat nicht auf (35).

Die vorliegenden Ergebnisse des kombinierten oralen Fettbelastungs- / i.v.-Glucosetoleranztests lassen eine Beeinflussung der Determinanten der Glucosetoleranz durch physiologische Erhöhung freier Fettsäuren erkennen.

Bei einfacher Betrachtung des i.v.-Glucosetoleranztests mit Hilfe des Glucoseassimilationskoeffizienten K , scheint sich der Glucoseabstrom unter Fetteinfluß nicht zu verändern (Abbildung 18). Da es berechtigte Kritikpunkte an der Verwendung des K -Wertes zur Beurteilung der Glucosetoleranz gibt (136), insbesondere durch die Abhängigkeit des K -Wert Betrages von der Nüchtern- bzw. Ausgangskonzentration vor Glucoseinjektion, kann es zu Fehlinterpretationen kommen. So kann trotz eines gleichen K -Wertes bei unterschiedlicher Ausgangs- oder erreichter Peakkonzentration, die tatsächlich eliminierte Blutglucosemenge variieren (136). Seinen Stellenwert behält der K -Wert jedoch bei Betrachtung des relativen Blutglucoseabfalls. Er gibt in guter Näherung den Prozentsatz des Konzentrationsabfalls je Minute an (136).

Zur Untersuchung der Beeinflussung der Glucosetoleranz während der hier durchgeführten Studie sollte der Insulinverlauf berücksichtigt werden, da die Glucosetoleranz auch von der Insulinsekretion abhängt.

Wie bei der Diskussion der Methoden zur Glucosetoleranzmessung beschrieben (Kapitel 5.1.1.1), soll mit Hilfe des benutzten Protokolls eine Beurteilung der Glucosetoleranz durch Fetteinfluß erfolgen. Der dazu verwendete Vergleich der Flächen unter den Glucose- und Insulinkonzentrationskurven mit Unterteilung in

frühe Phase B und späte Phase C (Kapitel 4.1.2), sollte der Berücksichtigung der peripheren Glucoseaufnahme, wie auch der β -Zell-Antwort dienen. Die Gegenüberstellung dieser Flächen in Abbildung 15 illustriert den Einfluß der oralen Fettbelastung auf Glucosegesamtkonzentration und ausgeschüttete Insulinmenge während des Glucosetoleranztests. Zu beachten ist einerseits der komplexe gegenseitige Rückkopplungsmechanismus zwischen Insulinausschüttung und Glucoseabstrom und andererseits die bereits erwähnten Möglichkeiten der Beeinflussung von Glucose- und Insulinkonzentration durch Produktion, Abstrom und Degradation. Diese erlauben bei dem Testprotokoll keine Feststellung des genauen Wirkortes der FFA bei der Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels. Jedoch wurde statistisch bei Betrachtung von Nettoabstrom und -ausschüttung deutlich, daß hier die Homöostase der Glucosekonzentration unter Fetteinfluß durch eine Erhöhung der Insulinkonzentration aufrechterhalten wurde. Dies würde bedeuten, daß die Glucosetoleranz im engeren Sinne nicht beeinträchtigt wurde, da eine vergleichbare Konzentrationskurve vorliegt. Die Insulinwirksamkeit muß jedoch nachgelassen haben, da die Insulinkonzentration auf ungleich höherem Niveau verläuft (Abbildung 11 und Abbildung 13). Allerdings kann die reduzierte Insulinwirksamkeit durchaus über eine periphere Insulinresistenz zustande gekommen sein.

Der Vergleich der AUC unter Verwendung der Absolutkonzentrationen ohne Abzug der Basalwerte ist etwas problematisch, da die Basalkonzentrationen vor Glucosegabe zwischen Test 1 und Test 2 differieren (Tabelle 6). In Abbildung 16 und Abbildung 17 wurde diesem Umstand Rechnung getragen und die Zunahme der Glucose- und Insulinkonzentrationen über den Ausgangswert als Differenz dargestellt. Hier wird deutlich, daß innerhalb der ersten 30 Minuten nach Glucoseinjektion sowohl die Glucose- als auch die Insulinkonzentrationen nach Fettgabe gegenüber Test 1 signifikant erhöht sind. Dies deutet auf eine geringere Insulinwirksamkeit während der ersten halben Stunde (Phase B) bei Test 2 hin. Während der folgenden 90 Minuten des Glucosetoleranztests sind sowohl die Insulin- als auch die Glucosekonzentrationen nicht mehr erhöht. Hier scheint eine unveränderte Insulinwirksamkeit vorzuliegen.

Unterstellt man nun den freien Fettsäuren die Steuerung dieser Vorgänge, wie durch viele Autoren geäußert wurde, so stellt sich jetzt die Frage, an welcher Determinante der Glucosetoleranz die Fettsäuren diese veränderte Insulinwirksamkeit hervorrufen.

Eine Einflußnahme auf fast alle Aspekte der Glucose- und Insulinsteuerung konnte, wie bereits beschrieben, anhand von Studien belegt und eine Gewichtung des FFA-Einflusses auf die periphere Glucoseaufnahme in die Muskulatur getroffen werden. Hierzu wurde bereits 1963 von Randle et al. ein Mechanismus beschrieben, der *Glucose-fatty acid-cycle* bezeichnet wurde (104) (Kapitel 1.4.2). Dabei wurde die Substratkonkurrenz zwischen freien Fettsäuren und Glucose in der peripheren Verstoffwechselung hervorgehoben. Eine erhöhte FFA-Konzentration führt nach dem Randle-Mechanismus über eine gesteigerte Fettsäureoxidation zu einer Hemmung der Glycolyse und der Glucoseaufnahme in die Muskulatur (Kapitel 1.4.2).

Die in der vorliegenden Studie gewonnenen Ergebnisse können mit dem hypothetischen Ablauf des *Glucose-fatty acid-cycle* in Einklang gebracht werden. Durch den Einfluß zuströmender FFA nach Fettaufnahme über die Wirkung der Triglyceridlipase (Kapitel 1.4.2) könnte gemäß des Randle-Mechanismus die Glucoseaufnahme in die Muskulatur gehemmt sein. Zur Aufrechterhaltung eines normalen Glucoseabstroms könnte daraufhin die Insulinausschüttung durch einen Rückkopplungsmechanismus oder sogar durch Vermittlung freier Fettsäuren erhöht werden, um der relativen Insulinresistenz in der Peripherie zu begegnen. Der beobachtete Konzentrationsverlauf von Glucose und Insulin wäre damit erklärbar. Die komplexen Stoffwechselinteraktionen lassen weitere Interpretationen zu, eine Übereinstimmung mit vielen Studien ist jedoch gegeben.

5.1.2.2 Veränderung der Lipidparameterverläufe nach oraler Fettaufnahme

Die Veränderungen der gemessenen Lipidparameter im Plasma nach Aufnahme der Fettemulsion wurden in Tabelle 9 statistisch ausgewertet. Wie bei anderen Studien mit einer oralen Fettbelastung stiegen zunächst die Triglyceride im Serum an (8;141;143;166-168). Es konnte gezeigt werden, daß das Ausmaß des Triglyceridanstiegs von der Menge des aufgenommenen Fettes und der Nüchternkonzentration abhängig ist (143;166). Zum Zeitpunkt des Glucosetoleranztests bei Test 2 kann von einem höchst signifikant angestiegenen Triglyceridspiegel ausgegangen werden (Tabelle 9).

Wichtig für das Testprotokoll ist die Veränderung der freien Fettsäuren nach oraler Fettaufnahme. Hier läßt sich wie bei den Triglyceriden ein höchst signifikanter Anstieg während der 4 Stunden nach Fettgabe (bzw. 3 Stunden 40 Minuten zwischen Abnahmenummer 1 und 2) verzeichnen. Die Beobachtung eines FFA-

Anstiegs in Studien am Menschen (8;141;168) zeigte einen deutlichen Zeitverzug nach Fettapplikation, der frühestens nach etwa 3 bis 5 Stunden nachzuweisen war. Bei Studien, die den Einfluß freier Fettsäuren auf die Insulinsekretion untersuchten und keinen Anstieg auf orale Fettgabe sahen, war auf diesen Zeitraum häufig nicht geachtet worden (148).

Der Anstieg der Triglyceride nach Aufnahme des Trunks wird erreicht durch zuströmende Chylomikronen aus dem Darm und durch triglyceridreiche Lipoproteine aus der Leber (8). Freie Fettsäuren werden hieraus durch die Aktivität der endothelständigen Lipoproteinlipase (Kapitel 1.4.2) freigesetzt. Daß der hier beobachtete Anstieg der freien Fettsäuren im Blutplasma nachweisbar ist und freies Glycerin als zweites Lipolyseprodukt nach Fettgabe nicht angestiegen war (Tabelle 9), deutet darauf hin, daß die gemessenen FFA zusätzlich aus einer Fettgewebslipolyse entstanden sind. Diese wird durch die hormonsensitive Lipase bewirkt, die hier als Folge eines erhöhten Katecholaminspiegels unter den Testbedingungen und durch das beobachtete Absinken des Insulinspiegels (Tabelle 6) aktiviert sein könnte (8;169).

Zum Zeitpunkt des Glucosetoleranztests kann demnach von einem erhöhten Spiegel freier Fettsäuren ausgegangen werden. Nach einer gemischten Mahlzeit mit einem Kohlenhydratanteil würde ein solcher FFA-Anstieg nicht beobachtet werden, da das freigesetzte Insulin die hormonsensitive Lipase hemmen und die FFA-Aufnahme ins Fettgewebe steigern würde (114) (Kapitel 1.4.1).

Der postprandiale Verlauf des Cholesterins ist weniger starken Schwankungen unterworfen, als dies bei den Triglyceriden oder FFA der Fall ist (167). Die Konzentration des Cholesterins in den einzelnen Lipoproteinen ändert sich zwar nach Nahrungsaufnahme, meist kommt es aber zu einer gegenseitigen Aufhebung, so daß postprandial fast gleiche Cholesterinwerte wie im Nüchternzustand gemessen werden (8). Daß hier ein signifikanter Abfall der Gesamt- und veresterten Cholesterinkonzentration um etwa 7 Prozent zu verzeichnen war (Tabelle 9), kann daran liegen, daß es zwar zu einem postprandialen Abfall in einigen Lipoproteinen (HDL und LDL) gekommen war (170), durch das Fehlen von exogenem Cholesterin aber die Zunahme in triglyceridreichen Lipoproteinen (Chylomikronen, VLDL) geringer ausfiel, so daß netto eine Reduktion der Plasmakonzentration des Cholesterins resultierte.

5.1.2.3 Veränderung der Lipidparameterverläufe durch i.v.-Glucoseinjektion

Das Testprotokoll beinhaltete 4 Stunden nach oraler Fettaufnahme die Injektion des Glucosebolus. Im Folgenden soll der Einfluß dieser i.v.-Gabe mit Anstieg der Glucose- und Insulinkonzentrationen auf die untersuchten Parameter des Lipidstoffwechsels dargestellt werden.

Wie in Kapitel 1.4.1 beschrieben, kommt es in Folge der Insulinausschüttung zu einer Reduktion der Lipolyse im Fettgewebe durch Steigerung der Lipoproteinlipase- und Hemmung der hormonsensitiven Lipaseaktivität (169;171). Die bedeutende Rolle von Insulin kann dadurch unterstrichen werden, daß bereits die Hälfte der maximalen Lipolysehemmung durch Insulin bei Konzentrationen erreicht wird, die noch nicht für die Stimulation der Glucoseaufnahme in die Skelettmuskulatur ausreicht (172).

Die Modulation der Lipoproteinlipaseaktivität führt zu einer Verminderung der Freisetzung freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe (Kapitel 1.4.1). Studien zeigten eine fast vollständige Suppression des Gesamtzustroms freier Fettsäuren in die Blutbahn (173) sowie des Zustroms aus dem Fettgewebe (174). Die deutliche Abnahme der Konzentration freier Fettsäuren nach Glucoseinjektion, wie sie aus Abbildung 21 hervorgeht, läßt sich über die erwähnten Mechanismen in Kapitel 1.4.1 erklären. Zusammengefaßt kommt es durch die Insulinwirkung zu einer Änderung der Abgabe freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe hin zu einer Netto-Aufnahme in die Fettgewebszellen (114;169). Als Mechanismus wurde die erwähnte Abnahme der hormonsensitiven Lipase- (Reduzierung der FFA-Freisetzung) und Zunahme der Lipoproteinlipaseaktivität (Steigerung der Fettsäureaufnahme in Adipozyten durch Triglyceridhydrolyse) im Fettgewebe festgestellt (171). Denkbar ist auch eine Zunahme der Reveresterung von freien Fettsäuren im Fettgewebe unter Insulineinfluß, was einen verminderten Abstrom bedingen würde. Gleichzeitige Messungen der Insulinwirkung auf Lipolyse und Reveresterung freier Fettsäuren konnten neben der Lipolysehemmung auch eine relative Zunahme der primären Reveresterung im Fettgewebe verzeichnen (175). Als weitere Wirkorte von Insulin in Bezug auf die FFA-Konzentration sind die Leber und die Muskulatur zu nennen. In der Leber werden die Fettsäuren zu Triglyceriden verestert und als VLDL in die Zirkulation zurückgeleitet, in der Muskulatur zur Energiegewinnung oxidiert. Aufgrund der physiologisch geringen Speicherkapazität für FFA in diesen beiden Geweben,

aber deutlich erhöhter Durchflußrate, spielen sie besonders in der kurzfristigen Regulation eine Rolle (169). Die Muskulatur nimmt selbst unter Muskelaktivität nur geringe Mengen zirkulierender Fettsäuren auf (118). Unter den Bedingungen der hier durchgeführten Studie dürfte die Oxidation keine große Rolle spielen, da die Probanden während der Versuche in körperlicher Ruhe waren. Insulineffekte auf die Leber sind in einer Aktivierung von Enzymen der Veresterung von Fettsäuren zu Triglyceriden bekannt (115). Eine steigende Insulinkonzentration führte in einer Untersuchung von Campbell et al. zu einer Reduktion der Reesterung freier Fettsäuren. Wahrscheinlich führte der verminderte Rückstrom der Fettsäuren aus dem Fettgewebe zu einer verminderten VLDL-Sekretion, welche diese Beobachtung erklären kann. Der Haupteffekt der FFA-Suppression durch Insulin wird in der vorliegenden Studie insbesondere in einer Verminderung des FFA-Abstroms aus dem Fettgewebe zu suchen sein.

Die Ergebnisse in Abbildung 22 und Abbildung 23 zeigen, daß sowohl im Nüchtern- als auch im Postprandialzustand eine Suppression der freien Fettsäuren stattfindet. Insgesamt ist die Fettsäurekonzentration nach Fettgabe (Test 2) während des Glucosetoleranztests höher und die Suppression nach Glucoseinjektion sogar noch ausgeprägter als bei Durchführung des Tests im Nüchternzustand (Test 1). Eine mögliche Ursache für diese Beobachtung kann in der deutlich erhöhten Insulinsekretion bei Test 2 und einer damit verbundenen Verstärkung des antilipolytischen Effekts gesehen werden (Kapitel 5.1.2.1). Somit könnte ein Rückkopplungsmechanismus angenommen werden: durch eine Zunahme der freien Fettsäuren postprandial wurde eine verstärkte Insulinsekretion hervorgerufen, die eine Steigerung des Fettsäureabstroms oder Abnahme der Fettsäurefreisetzung bewirkte.

Deutlich different vom Verlauf der freien Fettsäuren ist die Konzentrationsänderung des freien Glycerins (Abbildung 24). Bei Glucoseinjektion ohne Fettaufnahme (Test 1) ist eine Suppression der Konzentration freien Glycerins ähnlich den freien Fettsäuren zu erkennen, während diese Suppression nach vorheriger Fettaufnahme weitgehend ausbleibt (Abbildung 26). Unter beiden Testbedingungen ist von einer Suppression der hormonsensitiven Lipase im Fettgewebe auszugehen und einer hohen primären Reesterungsrate. Die Differenz zum Verlauf der Fettsäuren, die eine Suppression der Konzentration im Plasma zeigt, deutet auf eine

unterschiedliche Flußrichtung beider Substrate im postprandialen Stoffwechsel hin. Einen ähnlichen Konzentrationsverlauf konnten auch Pelkonen et al. feststellen, die nach oraler Fettgabe und Insulininjektion 180 Minuten später ebenfalls eine Abnahme der FFA-Spiegel bei unverändertem freien Glycerin dokumentierten (112). Luley, der in seiner Arbeit den postprandialen Stoffwechsel mit einem vergleichbaren Fettbelastungstest untersuchte (8), wies darauf hin, daß postprandial vermehrt freie Fettsäuren in der Leber verestert und über VLDL ins Plasma sezerniert werden. Weiterhin fanden Frayn et al. (114) einen zunehmenden Anteil von freien Fettsäuren im Plasma nach Aufnahme einer gemischten Mahlzeit, die aus dem Fettgewebe unter dem Einfluß der Lipoproteinlipase durch Hydrolyse zirkulierender Triglyceride stammten. Unter dem plötzlichen Insulineinfluß scheint es nun bei Test 2 zu einem Stop des Zuflusses der freien Fettsäuren gekommen zu kommen, welche dann im Fettgewebe gespeichert werden. Da der Glyceridanteil der Speichertriglyceride im Fettgewebe unter Insulineinfluß aus Glucose gewonnen werden kann (115), könnte eine ausreichende Versorgung zur Triglyceridsynthese vorliegen. Freies Glycerin könnte unter der Aktivität der Lipoproteinlipase weiterhin aus dem Fettgewebe abgegeben und zur Leber zurücktransportiert werden, wo aufgrund des fehlenden Rückstroms freier Fettsäuren eine Veresterung eines großen Teils des freien Glycerins zu VLDL ausbliebe. Dies würde die persistierenden Spiegel des freien Glycerins bei Test 2 erklären, während bei Test 1 im Nüchternzustand der beschriebene Anstieg freier Fettsäuren und freien Glycerins aus dem Fettgewebe durch die Lipoproteinlipase nicht stattfindet. Nach Insulingabe würde weniger freies Glycerin zum Rückfluß zur Leber zu Verfügung stehen als im Postprandialzustand. Aus der Beobachtung des Plasmaspiegels alleine kann allerdings in vorliegender Studie keine sichere Aussage über den Ursprung des freien Glycerins während Phase B und C bei Test 2 gemacht werden.

Den freien Fettsäuren wird die Veränderung der Synthese triglyceridreicher Lipoproteine (VLDL) in der Leber durch Insulin zugeschrieben (114). Durch eine Verminderung des Zustroms freier Fettsäuren zur Leber konnte eine reduzierte VLDL-Synthese nachgewiesen werden (169;176), als Folge kann eine Reduktion der Triglyceridkonzentration im Plasma erklärt werden.

Der signifikante Abfall der Plasma-TG unmittelbar nach Glucoseinjektion während Test 1 in vorliegender Studie (Abbildung 19) kann somit auf die akute Insulinämie

nach Glucoseinjektion zurückgeführt werden. Lewis et al. untersuchten den Effekt von Insulin unter Euglycämie auf Veränderungen der Plasmakonzentrationen freier Fettsäuren, der Triglyceride, und der Produktion von VLDL-Triglyceriden (176). Es konnte gezeigt werden, daß durch eine hohe akute Zufuhr von Insulin die Triglyceridkonzentration supprimiert wurde. Als Ursache fand sich eine Verminderung der VLDL-Produktion der Leber, wie schon erwähnt wahrscheinlich in Folge einer Reduzierung des FFA-Rückstroms zur Leber durch die Reduktion der Aktivität der hormonsensitiven Lipase und Stimulierung der Lipoproteinlipase im Fettgewebe. Bei Test 1 kam es während des Glucosetoleranztests zu einem TG-Abfall von etwa 10% bei den gesunden Probanden, in der Studie von Lewis et al. immerhin von etwa 40% innerhalb einer Stunde (176). Dies könnte an der höheren und fortdauernden Konzentration des exogen zugeführten Insulins bei der erwähnten Studie liegen.

Diese Wirkung des Insulins wurde von anderen Autoren in Frage gestellt, da sie zunächst keinen Einfluß von oraler oder intravenöser Glucosegabe auf die postprandiale Lipämie, bzw. die Triglyceridkonzentration nachweisen konnten, obwohl die Insulinkonzentration erhöht war (177). In einer weiteren Studie konnte dann eine dosisabhängige Verminderung der Triglyceridkonzentration durch eine orale Glucoseaufnahme beobachtet werden und ein Zusammenhang mit einer verlängerten Magenentleerung durch eine höhere Osmolarität der Glucosemenge hergestellt werden, der zu einer Verzögerung der Fettresorption geführt haben könnte (178). Die nachgewiesene TG-Senkung durch Insulinzufuhr im Nüchternzustand und Fehlen dieses Effektes im Postprandialzustand ließ die Vermutung zu, daß nach Fettaufnahme die stimulierende Wirkung auf die Lipoproteinlipase ausbleibt. Tatsächlich konnte dies durch Fettgabe nachgewiesen werden (179). Somit lassen sich die Insulinwirkungen auf die Triglyceridkonzentration mehr auf eine Reduzierung der Produktion als auf einen verstärkten Triglyceridabbau zurückführen (169;177;178). Dies sollte aber nicht zu dem Schluß führen, daß nach Fettgabe keine Aktivität der Lipoproteinlipase vorläge. Wie oben beschrieben, wurde eine Zunahme des Anteils freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe, die aus einer Hydrolyse durch die Lipoproteinlipase stammen, festgestellt (114).

Der Triglyceridabfall nach Glucoseinjektion bei Test 1 und ein unveränderter Konzentrationsverlauf nach oraler Fettgabe bei Test 2 lassen sich hiermit erklären.

Nach Fettgabe bleibt auch hier die zu erwartende Verminderung der Triglyceridkonzentration nach Insulinanstieg aus, was die Möglichkeit einer Verminderung der insulinbedingten Aktivitätszunahme der Lipoproteinlipase zuläßt. Weiterhin könnte eine Reduktion der Synthese triglyceridreicher Lipoproteine in der Leber bei Test 2 nicht ausreichen, um eine Veränderung der Plasma-Triglyceridkonzentration zu erreichen.

Gründe für einen Abfall des Gesamtcholesterins nach Fettaufnahme bei Test 2 wurden in Kapitel 5.1.2.2 gegeben. Statistisch signifikant war auch ein Abfall der Cholesterinkonzentration 20 Minuten nach Glucoseinjektion verglichen mit dem Wert zum Zeitpunkt unmittelbar vor Injektion bei beiden Tests (Abbildung 27). Da in Untersuchungen der postprandialen Cholesterinverläufe keine signifikanten Veränderungen beschrieben wurden (8;167), könnten hier Schwankungen in der Zusammensetzung einzelner Lipoproteine durch das Fehlen exogenen Cholesterins dazu geführt haben, daß es nicht zu einer gegenseitigen Aufhebung der Konzentrationsveränderungen gekommen war. Die verminderte VLDL-Synthese nach Insulinanstieg mit Reduktion des FFA-Rückstroms, könnte zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Glucoseinjektion darüber hinaus die Bildung und Zusammensetzung von cholesterinreichen Lipoproteinen (LDL, HDL) verändern (180). Außerdem ist eine Stimulierung des LDL-Rezeptors durch Insulin bekannt (180). Ein Abbau von LDL hierüber senkt ebenfalls die Cholesterinkonzentration.

Im Rahmen dieses Untersuchungsprotokolls ist die genaue Cholesterinregulation nicht nachvollziehbar.

5.2 DIAGNOSTIK DES POSTPRANDIALEN LIPID- UND GLUCOSESTOFFWECHSELS BEI METABOLISCHEM SYNDROM

Der zuvor an der Kontrollgruppe mit gesunden Probanden durchgeführte Test wurde daraufhin an dem Kollektiv von Patienten mit angiographisch festgestellter koronarer Herzerkrankung angewandt (Kapitel 3.1.1.2). Zusätzlich sollte durch Anwendung des Testverfahrens an dem Patientenkollektiv untersucht werden, ob sich pathologische Veränderungen bei der gegenseitigen Regulation zwischen Insulin und freien Fettsäuren erkennen lassen. Gestörte Abläufe bei der gegenseitigen Beeinflussung dieser beiden Stoffe werden im Rahmen des *Metabolischen Syndroms* eine

entscheidende Beteiligung an der Entstehung atherosklerotischer Gefäßschäden zugesprochen (Kapitel 1.3). Ein einfacher Test zur Untersuchung dieser Interaktionen wäre bei der Früherkennung und Prävention der Atherosklerose und KHK sehr hilfreich.

Die im Folgenden diskutierten Unterschiede zwischen den Stoffwechselabläufen der gesunden Probanden mit den KHK-Patienten können nicht alleine auf das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung, sondern wie in Kapitel 5.1.1.3 beschrieben auf eine Reihe von Gruppenunterschieden zurückgeführt werden. Vielmehr sollten die Differenzen im Rahmen eines *Metabolischen Syndroms* gesehen werden, das bei vielen KHK-Patienten vorliegt (Kapitel 1.3).

5.2.1 Glucose- und Insulinverlauf bei KHK-Patienten

Die Glucose- und Insulinkonzentrationsverläufe bei Test 1 (i.v.-Glucosetoleranztest) und Test 2 (i.v.-Glucosetoleranztest nach vorheriger oraler Fettaufnahme) waren bei der Gruppe der KHK-Patienten zwar vergleichbar mit den gesunden Probanden, es zeigten sich jedoch einige relevante Unterschiede (Abbildung 12 und Abbildung 14). Zunächst fällt eine erhöhte Nüchternglucosekonzentration der KHK-Patienten auf (Tabelle 10). Die Insulinkonzentration zu diesem Zeitpunkt war im Mittel erhöht, eine statistische Signifikanz ergab sich jedoch nicht.

Insulinresistenz führt zu einer Erhöhung der Nüchternglucosekonzentration durch eine Steigerung der hepatischen Glucoseproduktion und Reduktion der peripheren Glucoseaufnahme (28), wobei letztere bei Probanden ohne Diabetes mellitus zu überwiegen scheint (181). Steigende Glucosenüchternkonzentrationen zeigten bei gesunden Kontrollpersonen und Probanden mit gestörter Glucosetoleranz einen Anstieg der Nüchterninsulinkonzentration (181), was sich andeutungsweise bei vorliegender Studie zeigt. Erst bei manifestem Diabetes mellitus mit Glucosekonzentrationen über 140 mg/dl im Nüchternzustand überwiegt der Anteil der gesteigerten hepatischen Glucoseproduktion an der Nüchternhyperglycämie (181;182).

Die Nüchternwerte der Glucose- und Insulinkonzentrationen bei der KHK-Gruppe zeigten zwar eine Tendenz zu erhöhten Werten, wie sie bei einem *Insulinresistenz-Syndrom* zu erwarten wären, jedoch lagen sie nicht im pathologischen Bereich (139), so daß eine Unterscheidung der Glucosetoleranzsituation von den gesunden Probanden anhand dieser Werte nicht möglich war. Weiterhin zeigten sich

signifikante Zusammenhänge der Nüchternkonzentrationen der Glucose mit dem Alter, Gewicht, BMI und der WHR in der Gesamtgruppe und des Insulins mit BMI, WHR und Körperzusammensetzung (Tabelle 12). Die Glucosekonzentration korrelierte im Nüchternzustand außerdem mit der Insulinkonzentration in der Gesamtgruppe ($r = 0,450$, $p < 0,01$). Für Alter, Gewicht, BMI und WHR bestanden signifikant höhere Maßzahlen bei der KHK-Gruppe, so daß die erhöhten Glucose- und Insulinnüchternwerte schon aufgrund dieser Verteilung erklärbar wären. Insbesondere für den Insulinnüchternwert fand sich eine positive Korrelation mit der Insulinresistenz gemessen mit der Glucoseaufnahme während eines euglycämischen hyperinsulinämischen Clamp-Tests (183). In einer großen prospektiven Studie (ARIC, *Atherosclerosis Risk in Communities Study*) konnte eine positive Assoziation des Nüchterninsulins mit dem Auftreten einer KHK nur bei Frauen und nicht bei Männern nachgewiesen werden (184). Der Zusammenhang zwischen Nüchterninsulin und dem Auftreten einer KHK wurde in einer anderen prospektiven Studie von Despres und Mitarbeitern auch für Männer nachgewiesen (185). Die Beobachtung, daß in der vorliegenden Untersuchung zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede der Insulinnüchternkonzentrationen bestanden, mag an der geringen Fallzahl und der inhomogenen Zusammensetzung des Kontrollkollektivs liegen, eine Tendenz zu erhöhten Nüchternkonzentrationen war dennoch am Mittelwert der Insulinkonzentration zu erkennen (Tabelle 10).

Die Betrachtung der Glucosekonzentrationen während des i.v.-Glucosetoleranztests anhand der Konzentrationsflächen (Abbildung 33) und des Glucoseabstroms mit Hilfe des K-Wertes (Abbildung 34) deutet bei den KHK-Patienten auf eine reduzierte Glucosetoleranz im Vergleich zum Kontrollkollektiv hin, da die Glucose-AUC während des gesamten i.v.-Glucosetoleranztests signifikant höher und der K-Wert signifikant niedriger liegt als bei der Gruppe der Gesunden. Wie schon erwähnt sind K-Wert (Kapitel 5.1.2.1) und Glucose-AUC (Kapitel 3.1.5.2) zum Vergleich der Glucosetoleranz zwischen Gruppen nur eingeschränkt aussagefähig, da beide vom Nüchternwert der Glucose vor Injektion abhängig sind (136). Pathologische Werte, die für eine Glucosetoleranzstörung oder gar einen Diabetes mellitus sprechen würden, waren ebenfalls nicht nachweisbar. Neben der Glucosekonzentration wäre eine gestörte Insulinantwort auf eine Stimulierung durch Glucose Hinweis für eine pathologische Glucosetoleranz. Hierzu kann das Insulininkrement als ein Maß der

frühen Insulinsekretion herangezogen werden, welches in Studien als ein guter Vorhersagewert für gestörte Glucosetoleranz beschrieben wurde (137). Bei Messung während des i.v.-Glucosetoleranztests zeigte sich kein signifikanter Unterschied dieser sofortigen Insulinsekretion nach Glucoseinjektion zwischen beiden Gruppen (Abbildung 34). Auch die Fläche unter der Insulinkonzentrationskurve zeigte keine Veränderung bei den KHK-Patienten. Allerdings zeigte sich 30 bis 120 Minuten nach Glucoseinjektion eine signifikant erhöhte Insulinsekretion (Abbildung 33), die einen Unterschied während der späteren Insulinsekretionsphase sichtbar machte.

Somit deuteten bei dem untersuchten Patientenkollektiv nur geringe Unterschiede im i.v.-Glucosetoleranztest gegenüber dem Normalkollektiv auf eine veränderte Glucosehomöostase hin, die sich besonders in einer leichten Erhöhung der Glucosekonzentration während des gesamten Tests und in einer Verspätung der Normalisierung der Insulinkonzentration äußerten.

Eine Studie von Bressler et al. (186), die ebenfalls Patienten mit angiographisch gesicherter KHK und ohne Diabetes mellitus einem gesunden Kontrollkollektiv gegenüberstellte, zeigte während eines oralen Glucosetoleranztests ein vergleichbares Verhalten mit einem normalen Glucosekonzentrationsverlauf aber einer erhöhten Insulinkonzentration nüchtern und nach Glucosestimulation der KHK-Patienten. Für Patienten mit peripherer Atherosklerose wurde von Laakso et al. (187) eine Insulinresistenz nachgewiesen, die sich nicht in einer Erhöhung des Nüchterninsulinspiegels oder der Insulinkonzentration nach oraler Glucosebelastung äußerte, sondern eine verminderte Glucoseaufnahme in die Gesamtkörpergewebe zeigte. Es wurde vermutet, daß weniger eine Hyperinsulinämie, als vielmehr die Insulinresistenz ein Kennzeichen der Patienten mit Atherosklerose war. Beide Studien zeigten als Ursache der Insulinresistenz eine Reduktion der nicht-oxidativen Glucoseaufnahme, welche hauptsächlich durch eine verminderte Glycogensynthese verursacht wird (188).

Die Diskrepanz bezüglich des Nachweises einer Hyperinsulinämie bei den beiden angeführten Studien könnte darauf hindeuten, daß diese sekundär auf dem Boden einer Insulinresistenz entsteht, welche per se die entscheidende Rolle bei der Atherogenese spielen könnte (187). Dies würde eine Erklärung dafür bieten, daß bei vorliegender Untersuchung bei den KHK-Patienten zwar keine Nüchternhyperinsulinämie nachweisbar war, eine Insulinresistenz aber an einer erhöhten Glucosekonzentration und einem protrahierten Insulinverlauf vermutet werden kann

(Abbildung 33). Dennoch könnte die erhöhte Insulinkonzentration der späten Phase (30 – 120 Minuten nach Glucoseinjektion) auf eine postprandiale Hyperinsulinämie als pathologischen Zustand hinweisen.

Über die beschriebenen Veränderungen des alleinigen i.v.-Glucosetoleranztests hinaus sollte die Durchführung des Test 2 (oralen Fettbelastungs- i.v.-Glucosetoleranztest) dazu dienen, eventuelle Störungen des Zusammenspiels von Lipid- und Glucosestoffwechsel bei KHK-Patienten aufdecken zu können.

Die Gegenüberstellung der Glucose- und Insulinkonzentrationen von Test 1 und Test 2 (Abbildung 15) zeigte während der ersten 30 Minuten nach Glucoseinjektion bei den KHK-Patienten ein vergleichbares Verhalten wie bei den Gesunden. Unter Fetteinfluß ließ sich aber in der Patientengruppe bei gleich hoher Glucose- eine deutlich höhere Insulinkonzentration in der späten Phase bis 120 Minuten post injectionem nachweisen. Auch nach Berücksichtigung der Nüchternkonzentrationen durch Darstellung des Konzentrationsanstiegs über den Ausgangswert wird der konzentrationserhöhende Einfluß der oralen Fettaufnahme auf die Insulinkonzentration deutlich (Abbildung 17). Die Fettgabe bewirkt bei der KHK-Gruppe eine signifikante Steigerung der glucosevermittelten Insulinkonzentration bei unverändertem Glucoseverlauf. Bei den gesunden Probanden verlief die Insulinkonzentration bereits nach etwa 30 Minuten wieder unverändert zwischen Test 1 und Test 2.

Im Vergleich der KHK-Patienten mit der Kontrollgruppe ergab sich mit Hilfe des Test 2 keine zusätzliche Aussage bezüglich der Glucose- und Insulinkonzentration während eines i.v.-Glucosetoleranztests, da auch bei Test 1 schon eine erhöhte Insulinkonzentration während der späten Phase C bei der KHK-Gruppe nachweisbar war (Abbildung 33) und diese durch Fettgabe nur zusätzlich gesteigert wurde (Abbildung 15). Hilfreich jedoch ist das Testdesign durch die Möglichkeit, eine verlängerte Insulinsekretion nach Fettgabe bei Test 2 gegenüber einem Referenzverlauf (Test 1) des gleichen Individuums erkennen zu können. Andererseits könnte die Anwendung des Test 2 durch eine Verstärkung der Insulinausschüttung den verlängerten Sekretionsverlauf erst erkennbar werden lassen.

Diese verlängerten und erhöhten Insulinverläufe konnten bei oralen und intravenösen Glucosetoleranztests in verschiedenen Studien nachgewiesen werden

(88). Insbesondere zeigte eine Arbeit von Shinozaki et al. (134) bei Patienten mit angiographisch gesicherter KHK im zweistündigen oralen Glucosetoleranztest signifikant erhöhte Insulinkonzentrationen, während es bereits nach 30 Minuten zu einem Abfall der Insulinwerte bei einer Kontrollgruppe kam. Hamsten et al. (189) zeigten in einem großen Patientenkollektiv mit 104 KHK-Patienten, die einen Myokardinfarkt überlebten, eine erhöhte und verlängerte Insulinantwort auf orale und auch intravenöse Glucosegabe. Es wurden jedoch andere Studien mit intravenösem Glucosetoleranztest veröffentlicht, die widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Insulinantwort lieferten (88). Insgesamt scheinen sich jedoch die Hinweise zu bestätigen, daß erhöhte Insulinspiegel an der Atherogenese beteiligt sein können (Kapitel 1.3.1), was durch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung unterstützt wird.

5.2.2 Verlauf der Lipidkonzentrationen bei KHK-Patienten

Zusammenhänge veränderter Lipoproteinkonzentrationen mit dem Auftreten einer KHK wurden insbesondere für nüchtern gemessene Parameter wie LDL-, HDL- und Gesamtcholesterin ermittelt (1). Untersuchungen zum postprandialen Lipidstoffwechsel, der insbesondere durch den Verlauf der Triglyceride gekennzeichnet ist, deuten auf dessen Beteiligung an atherogenen Konstellationen hin (7;8;78) (Kapitel 1.2.4). Hier sollen Unterschiede des postprandialen Lipidverlaufs unter Insulineinfluß zwischen Patienten und der Kontrollgruppe dargestellt werden.

Die Gegenüberstellung der Konzentrationsänderungen der gemessenen Lipidparameter durch Aufnahme der Triglyceridemulsion (Tabelle 9) zeigte für die Patienten ebenso wie für die gesunden Probanden einen signifikanten Anstieg von Triglyceriden und freien Fettsäuren, während freies Glycerin und freies Cholesterin unverändert bleiben und Gesamt- und verestertes Cholesterin abfallen (Kapitel 5.1.2.2). Es wurde gezeigt, daß die Höhe des postprandialen Triglyceridanstiegs mit dem Nüchternwert korreliert (170). Der auch hier beobachtete etwas steilere Anstieg der Triglyceridspiegel nach oraler Fettaufnahme bei den KHK-Patienten (Abbildung 19), der aber bei Mittelwertvergleich der Differenz zwischen Abnahmenummer 1 und 2 statistisch nicht signifikant war (Probanden vs. KHK-Patienten; $p=0,324$), wurde bei Hypertriglyceridämikern beschrieben und mit einer anfänglich inadäquaten Aktivität der Lipoproteinlipase (LPL) in Verbindung gebracht (8). Dies wurde gefolgert, da man bei einem oralen Fettbelastungstest von einer vergleichbaren Resorptionsrate

bei allen Probanden ausgehen kann und die stärkere postprandiale Triglyceridzunahme auf einen verzögerten Abbau durch einen verminderten Aktivitätsanstieg der LPL zurückgeführt werden könnte.

Die Konzentrationen der freien Fettsäuren und des freien Glycerins verliefen bei Kontrollgruppe und KHK-Patienten innerhalb der ersten 4 Stunden nach oraler Fettaufnahme gleichsinnig. Karpe et al. (168) zeigten nach oraler Fettbelastung, allerdings unter Verwendung eines gemischten Trunks mit Glucose, daß bei gleichen Ausgangswerten freier Fettsäuren bei Gesunden verglichen mit hypertriglyceridämischen KHK-Patienten nach 6 Stunden eine signifikant höhere Konzentration freier Fettsäuren nachweisbar war. Weiterhin wurde eine strenge Korrelation zwischen der Konzentration freier Fettsäuren, die aus den zuvor im Darm gebildeten Chylomikronen stammen, und der Aktivität der Lipoproteinlipase gefunden. Daraus wurde auf eine Regulation der LPL-Aktivität durch einen Fettsäure-Rückkopplungsmechanismus geschlossen (168).

Der gleichsinnige Verlauf der freien Fettsäuren bei KHK- und Kontrollgruppe würde einen stärkeren Anstieg der Triglyceride erklären, wenn der oben angesprochene geringere Aktivitätsanstieg der LPL bei den Patienten vorläge. Die Beobachtungen bei Karpe et al. zeigten ebenfalls eine stärkere Zunahme der Triglyceridkonzentration bei den Patienten, die aber erst nach 5 bis 6 Stunden deutlich wird. Der in vorliegender Studie beobachtete Zeitraum vor Glucoseinjektion war kürzer und gibt eventuell deshalb den überschießenden Triglycerid- und Fettsäureanstieg des Patientenkollektivs nicht wieder.

Die Darstellung der Lipidparameterverläufe während der 2 Stunden nach Glucoseinjektion (Phase B und C) macht den Einfluß der ansteigenden Insulinkonzentration auf den Fettstoffwechsel deutlich. Hier zeigte sich für den Einfluß des Glucosebolus auf den Triglyceridverlauf kein wesentlicher Unterschied zwischen Probanden und Patienten, wobei die Konzentrationen aufgrund der vorausgegangenen Fettaufnahme bei Test 2 höher als bei Test 1 lagen. Wegen der höheren Nüchternkonzentrationen zeigen sich auch bei den Patienten höhere Konzentrationen im Verlauf der Tests als bei den Probanden. Die Kurven verliefen jedoch in diesem Zeitraum weitgehend parallel (Abbildung 19), so daß kein Unterschied des Insulineinflusses auf den Triglyceridspiegel zwischen beiden Gruppen ersichtlich ist.

Die freien Fettsäuren hingegen, welche unter Insulineinfluß einer starken Suppression unterworfen sind (Kapitel 1.4.1), zeigten eine länger anhaltende Reduktion der Konzentration bei den KHK-Patienten (Abbildung 21). Dies erklärt sich durch die bereits beschriebene verlängerte Insulinausschüttung bei den KHK-Patienten. Der relative Verlauf der freien Fettsäuren während des Glucosetoleranztests unterschied sich dabei nicht zwischen Test 1 und Test 2 mit Ausnahme eines höheren Niveaus der Konzentrationskurve durch die vorherige Fettaufnahme. Es scheint sich somit keine Änderung der Insulinwirkung durch eine orale Fettgabe auf den Fettsäureverlauf darzustellen. Betrachtet man jedoch die Suppressionsfläche der FFA (Abbildung 23) als Maß für die Konzentrationsabnahme über die Zeit der 2 Stunden des Glucosetoleranztests, so fällt auf, daß diese bei Test 2 der Probanden verglichen mit Test 1 signifikant erhöht ist, während sie zwischen beiden Tests der KHK-Gruppe gleich ist. Beachtet man noch die deutlich erhöhten Insulinkonzentrationen während Test 2, so kann man von einer Abnahme der Insulinwirksamkeit auf die Fettsäuresuppression bei der KHK-Gruppe ausgehen. Durch einen Vergleich der Abnahme der FFA-Konzentration während einer 30-minütigen Insulininfusion zwischen Gesunden und KHK-Patienten konnten Shinozaki et al. (134) einen abgeschwächten antilipolytischen Effekt von Insulin bei koronarer Herzerkrankung nachweisen. In einer großen Studie mit 883 gesunden Probanden wurde darüber hinaus bei einer Subgruppe mit normaler Glucosetoleranz, aber nachgewiesenen kardialen Risikofaktoren und Aspekten des *Insulinresistenz-Syndroms* (Adipositas, Hypertriglyceridämie, Nikotingenuß, erniedrigtes HDL-Cholesterin), gezeigt, daß die Suppression der freien Fettsäuren durch Insulin bei einem oralen Glucosetoleranztest reduziert war (31). Sogar bei einem euglycämischen Insulin Clamp-Test zur Ermittlung einer Insulinresistenz konnten Bressler et al. eine Abnahme der FFA-Suppression durch Insulin verzeichnen (186). Diese verschiedenen Methoden zeigten ebenso wie das vorliegende Testprotokoll eine verminderte Insulinwirkung auf die Reduktion der Fettsäurekonzentration. Bei *Metabolischem Syndrom* scheint also neben den bekannten Effekten einer Insulinresistenz auf den Glucosestoffwechsel auch eine Resistenz gegenüber der Insulinwirkung auf die Reduktion der Fettgewebslipolyse vorzuliegen. Die Ursache könnte in einer gestörten Suppression der Aktivität der hormonsensitiven Lipase und verminderten Aktivierung der Lipoproteinlipase durch Insulin zu finden sein. Dies konnte bei adipösen Probanden durch Bestimmung der Aktivität beider Enzyme und Nachweis einer postprandialen

Abgabe freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe, welche bei Normalpersonen nicht auftrat, nachgewiesen werden (171).

Der Nachweis dieser verminderten antilipolytischen Insulinwirkung konnte mit Hilfe des Testprotokolls aufgedeckt werden. Die Beobachtung der Fettsäuresuppression mit einem der beiden Tests alleine hätte keinen Unterschied zwischen Gesunden oder KHK-Patienten gezeigt (Abbildung 35).

Der Konzentrationsverlauf des freien Glycerins nach Glucoseinjektion und vorheriger Fettaufnahme (Test 2) ist deutlich different vom Verlauf der freien Fettsäuren, da eine Suppression durch den Insulinanstieg beim freien Glycerin ausbleibt. Die Konzentrationsfläche bei Test 2 während des Glucosetoleranztests (Abbildung 35) unterscheidet sich zwischen Gesunden und Probanden nicht, auch zeigt der Verlauf nach Glucoseinjektion keinen eindeutig differenten Trend zwischen beiden Gruppen (Abbildung 24). Die Erläuterung dieses Verlaufs erfolgte in Kapitel 5.1.2.3. Die signifikant größere Suppressionsfläche des freien Glycerins bei den KHK-Patienten während Test 1 geht mit dem Verlauf der freien Fettsäuren konform. Durch den antilipolytischen Effekt des Insulins ist auch die Freisetzung von freiem Glycerin aus dem Fettgewebe reduziert, und aufgrund des prolongiert erhöhten Insulins bei der KHK-Gruppe bleibt die Suppression der freien Glycerinkonzentration länger bestehen, was zu dem beschriebenen Unterschied zwischen beiden Gruppen führt.

Gemäß Studienprotokoll wurde den Testpersonen zum Zeitpunkt 180 Minuten nach Glucoseinjektion bei Test 2 eine fettfreie Zwischenmahlzeit gereicht, die zwar keine exogene Triglyceridzufuhr bewirkte, aber aufgrund des Kohlenhydratanteils zu einem Anstieg von Glucose und Insulin führte. Dies hatte Einfluß auf die Konzentrationsverläufe von Triglyceriden, freien Fettsäuren und freiem Glycerin, welche einige Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten.

Bei den gesunden Probanden kam es zu einem Abfall freier Fettsäuren, während bei der KHK-Gruppe eher ein Anstieg zu verzeichnen war, der aber keine statistische Signifikanz erreichte (Abbildung 21). Dies kann durch eine verminderte Insulinwirksamkeit auf die Lipolysehemmung bei den KHK-Patienten analog zu den oben beschriebenen Vorgängen nach Glucoseinjektion erklärt werden. Dazu paßt ebenfalls der Verlauf des freien Glycerins (Abbildung 24). Da es zu keiner exogenen Triglyceridaufnahme kam, sind die Veränderungen des späten Triglyceridverlaufs

nur durch endogene Konzentrationsänderungen zu erklären. Daß die Patienten im Gegensatz zu den gesunden Probanden eine signifikante Zunahme der Triglyceridkonzentration zeigten (Abbildung 19), kann an dem bereits erwähnten größeren Rückstrom freier Fettsäuren zur Leber mit dadurch gesteigerter VLDL-Synthese liegen (8).

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich keine Erhöhung der Gesamtcholesterinkonzentration als Hinweis auf das Vorliegen dieses bekannten kardialen Risikofaktors. Die beobachteten Cholesterinkonzentrationsverläufe nach oraler Fettaufnahme und folgender Glucoseinjektion zeigten kaum signifikante Unterschiede zwischen KHK-Patienten und der Kontrollgruppe (Abbildung 27 - Abbildung 32 und Abbildung 35), was die vergleichsweise geringere Bedeutung der postprandialen Messung von Plasmakonzentrationen dieser Parameter unterstreicht (8;167). Vielmehr waren die Patienten durch eine Erhöhung der Triglyceridkonzentration gekennzeichnet.

5.2.3 Angiographische Schweregradeinteilung der KHK

Die Gruppe der KHK-Patienten wurde zur Untersuchung des Einflusses verschiedener Schweregrade der Koronarsklerose auf die Stoffwechselfparameter in drei Untergruppen eingeteilt (Kapitel 3.1.4.2). Hierzu wurde ein modifizierter Score nach Gensini et al. verwendet (135), wie er auch in einer Studie von Shinozaki et al. (134) zur Beurteilung der Schwere der KHK herangezogen wurde. Dieser Score bietet eine einfache Möglichkeit neben der Anzahl atherosklerotisch veränderter Koronargefäße, den Grad der Stenosierung zu berücksichtigen. Weiterhin ist die Einteilung des Koronargefäßbettes in acht Segmente differenzierter als die häufig verwendete grobe Untergliederung der KHK in Ein-, Zwei-, Dreigefäßerkrankung mit oder ohne Hauptstammstenosierung, welche zwar klinisch angewendet wird aber bezüglich der Prognose der Erkrankung nur eine grobe Beurteilung zuläßt (135).

Die Betrachtung der Glucose- und Insulinkonzentrationsverläufe bei verschiedenen Schweregraden der KHK in vorliegender Studie (Kapitel 4.2.2) zeigte keine Gruppenunterschiede für die einzelnen Parameter. Interessant ist jedoch die Beobachtung, daß die Insulinfläche während des Glucosetoleranztests besonders in der späten Phase (30 – 120 Minuten nach Glucoseinjektion) statistisch signifikant nur in der Gruppe mit dem höchsten KHK-Schweregrad nach oraler Fettbelastung

gegenüber Test 1 ohne Fettaufnahme anstieg (Abbildung 36). Dieser Effekt war ein besonderes Kennzeichen der KHK-Gruppe gegenüber den Probanden und scheint insbesondere bei der Gruppe mit dem höchsten Koronarscore nachweisbar zu sein. Eine Korrelation des Koronarscores mit der Nüchternkonzentration von Insulin ergab sich nicht.

Einige Studien jedoch, die den Einfluß der Insulinkonzentration auf den Schweregrad einer Koronaren Herzerkrankung untersuchten, konnten positive Korrelationen des Nüchterninsulins (190-192) und der Insulinantwort über 2 Stunden nach oraler Glucosebelastung (193) mit verschiedenen Scores zur Messung des Schweregrades einer KHK feststellen. Gründe für den fehlenden Nachweis in vorliegender Untersuchung könnten in der Auswahl des Koronarscores begründet sein, wobei die drei erwähnten Studien aber ähnliche Systeme verwendeten. Eventuell ist die Patientenzahl zu gering, um eine statistische Signifikanz aufzeigen zu können. Die Studie von Tomono et al. mit 197 Patienten konnte eine solche Korrelation nur bei Patienten mit einer guten Insulinantwort finden, während die Gruppe mit einer schlechten Insulinantwort und einem hohen Anteil von Diabetespatienten dies nicht zeigten (190). Eine Studie mit 120 koronarangiographierten Patienten konnte darüber hinaus keine erhöhten Nüchterinsulinspiegel und keine Korrelation mit dem Grad der KHK aufzeigen (194). Wie bei der hier vorliegenden Studie macht dies die Notwendigkeit der Untersuchung des postprandialen Stoffwechsels unter Verwendung von Belastungstests deutlich.

Die Ergebnisse deuten insgesamt darauf hin, daß ein Zusammenhang der Schwere einer KHK mit einer Hyperinsulinämie bestehen könnte, der die Bedeutung einer Insulinresistenz mit hohen Insulinspiegeln für die KHK-Entwicklung unterstreicht. Eine Insulinresistenz, gemessen mit einem Clamp-Test, konnte von Bressler et al. (186) und in ähnlicher Weise von Shinozaki et al. (134) mit dem Schweregrad der KHK korreliert werden.

Neben den Glucose- und Insulinkonzentrationen wurden die Lipidparameter der Belastungstests zwischen den Gruppen mit unterschiedlichem KHK-Schweregrad verglichen (Abbildung 37). Dabei konnten wenige Unterschiede bei den Konzentrationen von Triglyceriden, freien Fettsäuren und freiem Glycerin zwischen den Gruppen aufgezeigt werden. Obwohl die Nüchternkonzentrationen und AUC der Triglyceride zwischen den drei Gruppen nicht differierten, konnte doch eine

schwache positive Korrelation des Koronarscores mit der Triglycerid-Nüchternkonzentration und AUC zumindest bei Test 2 nachgewiesen werden. Die postprandiale Triglyceridzunahme ist, wie bereits in Kapitel 5.2.2 erläutert, von der Nüchternkonzentration und auch von der hepatischen VLDL-Produktion abhängig. Wie schon aufgezeigt kann eine höhere Konzentration freier Fettsäuren, zum Beispiel im Rahmen einer Insulinresistenz, durch eine verminderte Suppression der Fettsäureabgabe aus dem Fettgewebe die VLDL-Produktion steigern. Die signifikant niedrigere FFA-Suppressionsfläche zwischen der Gruppe mit dem niedrigsten und dem mittleren KHK-Schweregrad könnte auf diesen Zusammenhang hindeuten. Allerdings fehlt eine statistisch signifikante Zunahme der FFA-Fläche während des i.v.-Glucosetoleranztests um dies zu erhärten, eine steigende Tendenz anhand der Mittelwerte ist aber zu erkennen (Abbildung 37). Eventuell würde eine größere Patientenzahl signifikante Ergebnisse liefern können.

Mit Hilfe von Koronarscores konnte in einer Reihe von Studien ein Zusammenhang der Schwere der KHK mit der Serum-Cholesterinkonzentration, insbesondere mit erniedrigten HDL-Cholesterin- und erhöhten LDL-Cholesterinwerten, ermittelt werden (195-198). Diese Ergebnisse lassen sich mit der hier durchgeführten Analyse nicht nachvollziehen. Wahrscheinlich liegt dies an der rekrutierten Population mit im Mittel normalen Cholesterinwerten.

Der postprandiale Triglyceridstoffwechsel wird zunehmend in Stoffwechselstörungen mit erhöhter Atherogenität einbezogen (Kapitel 1.2.4). Insbesondere die in der späten Postprandialphase auftretenden Abbauprodukte der triglyceridreichen Lipoproteine, sogenannte Remnants, werden mit dem Auftreten einer koronaren Herzerkrankung in Zusammenhang gebracht (78;199). So konnten Karpe et al. in einer Studie bei KHK-Patienten mit Hilfe der Messung von Chylomikronen-Remnants und VLDL mit verschiedener Lipoproteingröße zeigen, daß ein Zusammenhang zwischen kleinen Chylomikronen-Abbauprodukten und der Progression der KHK besteht (122). Hierzu wurde das Fortschreiten der Koronarsklerose durch Vergleich eines Koronarscores aus Angiographien im Abstand von etwa 5 Jahren dokumentiert. Diese und ähnliche Studien, die postprandiale triglyceridreiche Lipoproteine in Relation zur KHK untersuchten (199), sind bisher beschränkt auf kleine Fallzahlen und begrenzte Populationen. Eine prospektive Studie (MARS – *Monitored Atherosclerosis Regression Study*) mit über 200 KHK Patienten, die über etwa 2 Jahre mit einem Cholesterinsynthesehemmer behandelt wurden, lieferte

Hinweise dafür, daß triglyceridreiche Lipoproteine an der Zunahme von Koronargefäßveränderungen beteiligt sein könnten, da sich die Triglyceridkonzentrationen bei der Progression von koronaren Plaques als unabhängiger Risikofaktor darstellten (200). Die vielen Hinweise für Zusammenhänge des postprandialen Triglyceridstoffwechsels mit der Schwere und der Progression einer koronaren Herzerkrankung machen weitere größer angelegte Studien notwendig (78;199).

5.3 BEZIEHUNG KLINISCHER MEßGRÖßEN MIT PARAMETERN DER BELASTUNGSTESTS

Die bei der Diskussion der Teilnehmerrekrutierung genannten Gründe führten dazu, daß sich die Teilnehmergruppen in einer Reihe von Charakteristika (Tabelle 10) unterschieden, die bei der Beurteilung der Testergebnisse berücksichtigt werden müssen. Im Folgenden sollen mögliche Einflüsse solcher Patienteneigenschaften diskutiert werden, die in Zusammenhang mit den untersuchten Stoffwechselabläufen stehen können. Hierzu gehören das Alter, Geschlecht, Körpergewicht und –zusammensetzung. Zusätzlich soll beurteilt werden, ob mit Hilfe von Messungen der Körperzusammensetzung auf Stoffwechseleränderungen geschlossen werden kann, die bei *Metabolischem Syndrom* auftreten. Da Adipositas eng mit dem *Metabolischen Syndrom* und Insulinresistenz verknüpft ist (Kapitel 1.2.3), sollen verschiedene Meßgrößen der Übergewichtigkeit, die bei vorliegender Studie erhoben wurden, mit den Ergebnissen der Tests korreliert werden.

5.3.1 Einfluß des Geschlechts

Die Probandengruppe setzte sich aus Frauen (n=9) und Männern (n=8) zusammen, während das KHK-Kollektiv nur aus Männern (n=16) bestand. Bezüglich des Einflusses von Geschlecht auf Stoffwechselunterschiede und KHK-Risiko sind einige Besonderheiten bekannt. Wie beim männlichen Geschlecht ist die koronare Herzkrankheit auch bei Frauen die häufigste Todesursache in der westlichen Welt. Es sterben in den Vereinigten Staaten ebensoviel Frauen wie Männer an einer KHK (201). Die Erkrankung tritt klinisch bei Frauen allerdings erst etwa 10 Jahre später in Erscheinung. Als Risikofaktoren des Lipoproteinstoffwechsels bei Frauen haben sich zumindest qualitativ ebenso wie bei Männern eine Erhöhung des LDL- und eine Erniedrigung des HDL-Cholesterins gezeigt (144). Für das spätere Auftreten der

KHK bei Frauen können Unterschiede der Konzentrationen und der potentiellen Atherogenität von Lipoproteinen in verschiedenen Lebensabschnitten verantwortlich sein (201;202).

Geschlechtsspezifische Unterschiede der Interaktionen des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels sind bekannt. Bei Frauen zeigte sich im Gegensatz zu Männern kein Zusammenhang zwischen abdominaler Fettverteilung und Insulinresistenz (203). Außerdem fand sich in großen prospektiven Studien bei Männern ohne Diabetes mellitus ein höheres KHK-Risiko als bei Frauen, während dieses bei Männern und Frauen mit Diabetes fast gleich war (204). Dies könnte an einem stärkeren Einfluß von Störungen im Lipidstoffwechsel mit höheren Konzentrationen des LDL-Cholesterins und der Triglyceride bei Frauen mit Diabetes mellitus liegen (205). Ursachen für die genannten Unterschiede sind in hormonellen Einflüssen auf Lipoproteine und Glucosestoffwechsel zu suchen. Insbesondere die höheren Oestrogenspiegel im Abschnitt zwischen Menarche und Menopause scheinen bei der Frau für eine Erhöhung des HDL- und Erniedrigung des LDL-Cholesterins verantwortlich zu sein (144). Exogen als orale Kontrazeptiva zugeführte Sexualhormone haben zwar vorübergehend ungünstige Auswirkungen auf die Zusammensetzung der Lipoproteine im Blut, eine Erhöhung des KHK-Risikos war unter der Einnahme zumindest bei Nichtraucherinnen jedoch nicht nachweisbar (206). Die heute angewendeten oralen Kontrazeptiva sollen nur geringen Einfluß auf Veränderungen der Lipoproteine haben (144), so daß im Rahmen der vorliegenden Studie bei kontinuierlicher Einnahme des Präparates keine Einschränkungen gemacht werden mußten. Ein geringer Einfluß des unterschiedlichen Zeitpunktes im Menstruationszyklus zwischen Test 1 und Test 2 konnte allerdings im Rahmen des Studienprotokolls nicht berücksichtigt werden.

5.3.2 Einfluß des Lebensalters

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal zwischen beiden Gruppen ist das Alter. Mit dem Alter steigt insgesamt in der Bevölkerung die Inzidenz der Manifestationen des *Metabolischen Syndroms* (70). Bei älteren Personen ist u.a. mit erhöhtem Auftreten von Adipositas (42) und Diabetes mellitus Typ 2 (45) zu rechnen. Diese Erkrankungen sind nach verbreiteter Ansicht mit einer Insulinresistenz verbunden (Kapitel 1.2), was sich in Veränderungen der Glucose- und Insulinkonzentrationen zeigen kann. Die ausgewählten KHK-Patienten durften zwar entsprechend der Ein-

und Ausschlußkriterien keinen Diabetes mellitus zeigen, im Rahmen eines *Metabolischen Syndroms* sind aber Zeichen der Insulinresistenz zu erwarten (70). In vielen Studien wurde die Hyperinsulinämie bei KHK beschrieben, bezüglich einer Nüchternhyperinsulinämie existieren aber unterschiedliche Ergebnisse (88). So zeigte sich in vorliegender Untersuchung bei Vergleich der Insulinkonzentrationen im Nüchternzustand kein signifikanter Unterschied zwischen KHK-Patienten und Probanden (Tabelle 10). Hoch signifikant fiel allerdings eine Erhöhung der Nüchternglucose in der KHK-Gruppe auf. Da diese bei fast allen Teilnehmern im Normalbereich lagen (nur ein Teilnehmer lag mit 118 mg/dl im Bereich einer Glucosetoleranzstörung, IGT - impaired fasting glucose (139)), läßt sich hiermit noch kein mit KHK assoziierter Stoffwechseldefekt in der Patientengruppe erkennen.

In der Gesunden- und der KHK-Gruppe bestanden jeweils keine Zusammenhänge der Nüchternkonzentrationen von Glucose und Insulin mit dem Alter der Probanden (Tabelle 11). Die gesunden Teilnehmer zeigten jedoch eine Altersabhängigkeit der Glucosefläche während des i.v.-Belastungstests nach vorheriger oraler Fettaufnahme. Mit zunehmendem Alter scheint in dieser Gruppe die Fettgabe eine Steigerung der Glucosekonzentration nach intravenöser Belastung zu bewirken. Eine signifikante Erhöhung bei Test 2 war jedoch nur während der ersten Minuten nach i.v.-Glucosegabe nachweisbar (Abbildung 16), so daß die beobachtete Korrelation zwischen Alter und Glucosedifferenz zwischen Test 1 und Test 2 eher keine pathophysiologische Relevanz hat. Die Insulinkonzentrationen, sowie die akute Insulinantwort und der Glucoseabstrom während des Glucosebelastungstests korrelierten nicht mit dem Alter in beiden Gruppen, so daß die beschriebene verlängerte Insulinsekretion nach Glucoseinjektion keine Altersabhängigkeit zeigte.

Aufgrund der langsamen Progredienz der Atherosklerose bei vielen Patienten und Manifestation der Erkrankung im mittleren bis hohen Lebensalter ist bei der Auswahl der Untersuchungsteilnehmer der Altersunterschied erklärbar. Die Patienten der KHK-Gruppe sind im Mittel etwa 25 Jahre älter als die Kontrollpersonen (Tabelle 10). Mit zunehmendem Alter sind auch Veränderungen im Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel zu erwarten, die beim Vergleich beider Gruppen berücksichtigt werden müssen. In der LRC-Studie (*Lipid Research Clinic*) fand sich eine mit dem Alter steigende Konzentration des Gesamtcholesterins, wobei Frauen eine geringfügig niedrigere Konzentration zeigten. Bei über 60-Jährigen wurde wieder einen

Rückgang der Konzentration des Gesamtcholesterins festgestellt (207). Ein ähnliches Verhalten war auch für die Triglyceride nachweisbar. Hier sind Geschlechtsunterschiede im Alter zwischen 20 und 60 Jahren noch ausgeprägter mit höheren Triglyceridkonzentrationen bei Männern (207).

So waren schon aufgrund der Alters- und Geschlechtsverteilung bei der KHK-Gruppe in vorliegender Untersuchung höhere Cholesterin- und Triglyceridkonzentrationen zu erwarten, der statistische Vergleich (Tabelle 10) zeigte dies aber nur für die Triglyceride.

In der Gesamtgruppe korrelierte zwar die Nüchterntriglyceridkonzentration mit dem Alter, da aber in den Einzelgruppen keine Korrelationen mehr zu verzeichnen waren (Tabelle 11), dürfte dies auf die größere Häufigkeit der Hypertriglyceridämie in der KHK-Gruppe bei höherem Alter dieser Patienten zurückzuführen sein und kein altersspezifischer Effekt sein. Die übrigen Lipidparameter bei Messung unter Nüchtern- und Belastungsbedingungen korrelierten nicht mit dem Alter der Probanden.

Die vorliegenden Studienergebnisse zeigten nur eine geringe Altersabhängigkeit der Stoffwechselwerte und sollten eine Betrachtung der Interaktionen zwischen Glucose- und Lipidverlauf während der Belastungstests zulassen, ohne einen alleinigen Alterseffekt vermuten zu müssen. Die Altersverteilung schränkt jedoch die Interpretation bezüglich einer isolierten koronaren Herzerkrankung ein. Dies war jedoch nicht Fragestellung der Untersuchung.

5.3.3 Einfluß der Körperzusammensetzung

Die Bedeutung der verschiedenen Fettverteilungsmuster bei Adipositas wurde in Kapitel 1.2.3 erläutert. Im Rahmen der Studie sollten Parameter zur Bestimmung dieser Fettverteilung mit den Stoffwechseltests in Zusammenhang gebracht werden. Ein weit verbreitetes Maß zur Erfassung der unterschiedlichen Fettverteilung bei Adipositas ist das *Taille-zu-Hüfte-Verhältnis* (WHR, *Waist to Hip Ratio*), welches bei androider Adipositas mit einem Wert >0.85 zugunsten des Taillenumfangs verschoben ist (18;56). Diese Maßzahl hat im Gegensatz zum ebenfalls eingesetzten *Body Mass Index* den Vorteil, daß die Verteilung des Fettgewebes auf die oberen und unteren Körperregionen berücksichtigt wird (56). Dieser Vorteil zeigte sich in

vielen Studien darin, daß die erfaßten Parameter wie Insulinresistenz, Diabetes- oder Atheroskleroserisiko enger mit der WHR als mit dem BMI korrelierten (57;58). Eine neuere Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung, insbesondere des Körperfettanteils ist die sogenannte Bioimpedanzanalyse (BIA) (Kapitel 3.1.4.1). Die Erfassung der Fettmasse eines Patienten ist relevant für Veränderungen im Glucose- und Lipidstoffwechsel, da eine erhöhte Fettzellmasse mit einer Insulinresistenz und Dyslipidämie in Zusammenhang gebracht wird (Kapitel 1.2.3). Neben der alleinigen Fettgewebszunahme spielt die Erhöhung des abdominalen Anteils eine pathophysiologisch herausragende Rolle. Eine hohe Lipolyseaktivität der intrabdominalen Adipozyten wird für eine erhöhte Konzentration freier Fettsäuren im Portalblut und damit Beeinflussung des Lebermetabolismus mit Stimulation der Gluconeogenese, der Produktion triglyceridreicher Lipoproteine (VLDL) und Erniedrigung der Insulinaktivierung verantwortlich gemacht (56;208). Die daraus folgende Hyperlipoproteinämie, Hyperglycämie und Hyperinsulinämie hat im Rahmen des *Metabolischen Syndroms* große Relevanz für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung.

Die KHK-Patienten lagen im Mittel mit ihrem *Body Mass Index* als Maß für das Größen-/Gewichtsverhältnis im Grenzbereich zur Adipositas ($\text{BMI} = 25 \text{ kg/m}^2$). Ebenso zeigte der Fettverteilungstyp mit einer WHR von 1,0 eine grenzwertige Vermehrung der abdominalen Fettmasse an (56). Interessanterweise lag bei Untersuchung mit der Bioimpedanzanalyse zwar der Körperfettgehalt bei den Patienten hoch signifikant über dem Wert der Probanden, doch bezogen auf das Körpergewicht (Tabelle 10) unterschieden sich beide Gruppen nicht. Das größere Gewicht der Patienten geht mit einer Zunahme von Fettmasse, Magermasse und Körperwasser einher, so daß die relative Körperzusammensetzung zwischen beiden Gruppen nicht verändert war.

Die Überprüfung von Zusammenhängen der Körpergewichtscharakteristika mit Glucose- und Insulinwerten deuten auf eine signifikante Zunahme der Nüchternkonzentrationen beider Parameter mit zunehmendem BMI und WHR hin (Tabelle 11). Obwohl die Nüchtern-Insulinwerte nicht signifikant bei der Patientengruppe erhöht waren, zeigte sich doch eine Zunahme der Insulinkonzentration in Abhängigkeit von der WHR, die ein gutes Maß für abdominale Adipositas

darstellt (209). Unterstützt wird dieser Zusammenhang von einer Zunahme der Nüchtern-Insulinkonzentration mit dem Körperfettanteil bei der BIA-Messung.

Im Gegensatz zu Studien, die eine Verbindung der Nüchtern-Glucosekonzentration mit Atherosklerosezeichen und Parametern der Adipositas (WHR und BMI) herstellen konnten (210;211), wurde hier ein entsprechender Zusammenhang nicht nachgewiesen. Somit wird die Notwendigkeit der Untersuchung mit Hilfe von Stoffwechselbelastungstests unterstrichen, die einige Störungen erkennen lassen, welche im Nüchternzustand unauffällig sind.

Patienten mit *Metabolischem Syndrom* und KHK zeigten in früheren Untersuchungen bei Adipositas häufig eine Erhöhung freier Fettsäuren im Rahmen einer verstärkten Lipolyse bei vermehrter Fettzellmasse (81;103), so daß bei der Patienten-Gruppe eigentlich mit erhöhten FFA-Werten zu rechnen war.

Die Nüchternkonzentrationen freier Fettsäuren waren zwischen den hier untersuchten Gruppen nicht different und lagen im selben Größenbereich für Normalpersonen wie in anderen Untersuchungen (8;81;155). Dieses Ergebnis geht nicht mit den genannten Studien konform, die bei Patienten mit *Metabolischem Syndrom* erhöhte Nüchternkonzentrationen zeigten. Das kann an der nur leichten Adipositas ($\text{BMI} = 25 \text{ kg/m}^2$), bzw. grenzwertigen abdominalen Fettverteilung ($\text{WHR} = 1,0$) der Patienten liegen, was durch die BIA-Messung mit einer nicht veränderten relativen Körperzusammensetzung unterstützt wird. Erhöhte Konzentrationen freien Glycerins als Kennzeichen einer erhöhten Lipolyse waren ebenfalls nicht nachweisbar, sogar das Gegenteil war der Fall, die Nüchternkonzentration des freien Glycerins lag bei der KHK-Gruppe signifikant unter dem Wert der Probandengruppe. Bei einem Vergleich der Konzentrationen freien Glycerins zwischen Patienten mit Hypertriglyceridämie und Kontrollpersonen wurden auch erhöhte Nüchternwerte freier Fettsäuren und freien Glycerins bei Hypertriglyceridämie gemessen (8). Die hier vorliegenden Ergebnisse lassen einen solchen Zusammenhang bei beiden Parameter nicht erkennen (in beiden Gruppen korrelierten weder die Nüchternkonzentrationen freier Fettsäuren noch freien Glycerins mit den Triglyceriden). Anhand der nüchtern gemessenen Werte ist keine für *Metabolisches Syndrom* oder KHK auffällige Konstellation sichtbar. Allein die signifikante Erhöhung der Triglyceride bei normalen FFA-Nüchternspiegeln deutet noch nicht auf eine Insulinresistenz bei den Patienten hin. Dies legt den zuvor geäußerten Schluß nahe, daß auch

Veränderungen des Triglyceridmetabolismus weniger im Nüchtern- als im Postprandialzustand zu erkennen sind (7).

Die geringeren Schwankungen der Cholesterinkonzentrationen im Posprandialverlauf wurden bereits angesprochen und eine positive Assoziation der Nüchternspiegel mit zunehmendem Körperfettanteil konnte mit vorliegenden Daten demonstriert werden (Tabelle 11).

Die Betrachtung der postprandialen Veränderungen während der durchgeführten Belastungstests (Tabelle 13) läßt eine stärkere Insulinsekretion anhand des frühen Anstiegs (Inkrement) und des glucosestimulierten Konzentrationsverlaufs (Fläche unter der Insulinkurve nach Glucoseinjektion) bei zunehmendem abdominalem Fettanteil erkennen. Dabei zeigte die WHR in Korrelation mit der Insulinfläche einen deutlichen Zusammenhang sowohl in der Patienten-, wie auch in der Probandengruppe.

Bei Patienten mit eingeschränkter Glucosetoleranz konnte von Lind et al. ein Zusammenhang der Adipositas (durch Messung des BMI) mit dem Nüchterninsulin demonstriert werden, während diese Assoziation mit dem Insulininkrement nicht bestand (212). Dies wurde gedeutet als Verbindung der Adipositas mit Hyperinsulinämie als Ausdruck einer Insulinresistenz ohne Zusammenhang mit gesteigerter Insulinsekretion. Die erwähnte pathophysiologische Vorstellung einer gesteigerten Lipolyse im abdominalen Fettgewebe mit Beeinflussung der Insulinaktivierung der Leber und Einschränkung der peripheren Insulinwirksamkeit wird von den Ergebnissen vorliegender Studie unterstützt, da es mit zunehmendem abdominalen Fettanteil, gemessen mit der WHR, zu einer Zunahme der Insulinfläche während des Glucosetoleranztests kam. Die frühe Insulinsekretion gemessen mit dem Insulininkrement zeigte bei Gesunden eine Korrelation mit Meßparametern der Adipositas (Tabelle 13), bei KHK-Patienten nicht. Dies könnte darauf hindeuten, daß bei Patienten mit *Metabolischem Syndrom*, wie auch bei den Patienten mit gestörter Glucosetoleranz in der Studie von Lind et al. (212), die Insulinsekretion weniger an der Hyperinsulinämie beteiligt ist, als die Insulinresistenz der peripheren Gewebe (181).

Bei gesunden Probanden korrelierten BMI und WHR mit der Differenz der Insulinflächen zwischen Test 2 und Test 1, d.h. mit zunehmendem Körpergewicht und abdominaler Fettverteilung stieg der Insulinkonzentrationszuwachs unter

Fettgabe an (Tabelle 14). Offensichtlich benötigen adipösere Patienten unter den Bedingungen einer oralen Fettbelastung mehr Insulin zur Aufrechterhaltung der Glucosehomöostase als Kontrollpersonen, was durch den Mittelwertvergleich der Differenzen der Insulinflächen von Test 2 – Test 1 zwischen beiden Gruppen bestätigt wird.

Die Korrelation der Glucose-AUC-Differenz mit dem prozentualen Körperfettgehalt bei Probanden (Tabelle 14) deutet auf einen Zusammenhang der Glucosekonzentration nach intravenöser Glucosegabe unter oraler Fettgabe mit größerem Körperfettanteil hin. KHK-Patienten wiesen einen Zusammenhang der Glucosefläche nur mit BMI und WHR auf, welcher gegenläufig war. Die stärkere Insulinausschüttung nach Fettaufnahme der Patienten führte zu einem geringeren Glucoseunterschied. Eine reduzierte Insulinwirksamkeit bei der KHK-Gruppe äußerte sich zudem in einer nachweisbaren Reduktion des frühen Glucoseabstroms während des i.v.-Glucosetoleranztests (K-Wert) bei unveränderter früher Insulinsekretion (Insulininkrement) (Abbildung 34). Die negative Korrelation des K-Wertes mit WHR und Körperfettanteil der KHK-Patienten zeigt eine schlechtere Insulinwirksamkeit bei zunehmender Adipositas an.

Zusammengefaßt ließen sich Zusammenhänge der Insulinkonzentrationsverläufe mit Meßparametern der Körperzusammensetzung finden, insbesondere war eine Zunahme der stimulierten Insulinkonzentration nach Glucoseinjektion mit steigendem abdominalen Fettanteil zu verzeichnen. Dabei erwies sich die *Waist to Hip Ratio* als guter Meßparameter in beiden Probandengruppen.

Die Korrelationen der Lipidkonzentrationen nach Glucoseapplikation ergaben in der KHK-Gruppe nur geringe signifikante Zusammenhänge mit den Adipositasparametern. Eine Ursache könnte die geringe Gruppenstärke bei relativ einheitlicher Körperzusammensetzung sein.

Der nachweisbare Zusammenhang von zunehmender abdominaler Fettverteilung mit der Triglyceridkonzentration bei gesunden Testteilnehmern wird unterstützt durch Ergebnisse der *Fels Body Composition Study*, die eine Erhöhung der Triglyceride bei abdominaler Adipositas dokumentierte (60). Als Mechanismus einer Hypertriglyceridämie bei Adipositas wird eine vermehrte Lipolyse des Fettgewebes mit Produktion triglyceridreicher Lipoproteine in der Leber durch Erhöhung des Fettsäurezustroms zur Leber angenommen. Interessant ist diese Beobachtung bei dem nicht

übergewichtigen Kollektiv der gesunden Probanden. Die Triglyceridkonzentration scheint schon bei normalgewichtigen Personen ohne nachweisbare Fettstoffwechselstörung von der Fettverteilung abhängig zu sein. Eine gesteigerte Freisetzung der Fettsäuren war anhand der Spiegel freier Fettsäuren nicht zu erkennen. Dies könnte einerseits auf einen alternativen Mechanismus bei fehlender Adipositas hindeuten oder auf die Bestimmung der Plasmaspiegel im peripheren Blut und nicht in der Pfortader zurückzuführen sein. Ein Zusammenhang der Konzentration freier Fettsäuren mit Körperfettgehalt und -verteilung war hingegen bei den KHK-Patienten während des Glucosetoleranztests ersichtlich (Tabelle 16), jedoch fehlte hier die Korrelation mit der Triglyceridkonzentration. Dieses Ergebnis läßt sich mit der Vorstellung einer verminderten Insulinwirkung auf die Unterdrückung der Fettgewebslipolyse vereinbaren (208). Die fehlende Korrelation nach vorheriger Fettaufnahme hängt vermutlich mit der veränderten postprandialen Aktivität der Lipoproteinlipase und hormonsensitive Lipase zusammen (Kapitel 1.4.2), welche eine Abschwächung der Insulinwirkung auf diese Enzyme aufgrund von Adipositas anhand der Fettsäurekonzentration nicht erkennen ließ.

In der großen *Prospektiven Cardiovasculären Münster Studie* (PROCAM) wurde eine nur geringgradige Abhängigkeit der Konzentrationen des Gesamtcholesterins vom BMI der Studienteilnehmer festgestellt, hingegen zeigten Triglyceride und HDL-Cholesterin eine enge Beziehung zum BMI (76). Diese Ergebnisse bestätigten sich auch an vorliegendem Probandenkollektiv, da bei den normalgewichtigen Probanden im Gegensatz zu den Triglyceridwerten keine Beziehung der Cholesterinkonzentrationen nüchtern und während des Glucosetoleranztests zu BMI und WHR nachweisbar war. Interessanterweise wurde eine deutliche Korrelation zwischen den Parametern der relativen Körperzusammensetzung mit den Cholesterinkonzentrationen demonstriert (Tabelle 11 und Tabelle 15). Diese Assoziationen der relativen Körperzusammensetzung können auf eine Bedeutung der BIA-Meßmethode zum Informationsgewinn über das Risikoprofil eines Patienten hinweisen. Weitere gezielte Untersuchungen könnten dazu Aufschluß geben.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Unter dem *Metabolischen Syndrom* werden eine Reihe von Erkrankungen zusammengefaßt, für welche man eine gemeinsame pathophysiologische Ursache vermutet. Gehäuft finden sich diese assoziierten Störungen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Zur Untersuchung der zugrundeliegenden Mechanismen sind viele Studien unternommen worden, doch konnte noch keine übereinstimmende Erkenntnis getroffen werden.

Mit vorliegender Arbeit sollte ein Beitrag zur Überprüfung verschiedener Hypothesen der gestörten Interaktionen des Kohlenhydrat- und Triglyceridstoffwechsels, welche eine zentrale Rolle bei der Entstehung des *Metabolischen Syndroms* spielen, geleistet werden. Hierzu sollte ein klinisch anwendbares Testverfahren, das eine Untersuchung dieser gegenseitigen Einflußnahme ermöglicht, eingesetzt werden.

Zwei wichtige Mediatoren im Intermediärstoffwechsel stellen die freien Fettsäuren und das Insulin dar, die wichtige Steuerungsfunktionen übernehmen. Das angewendete Testdesign mit Kombination eines oralen Fettbelastungstests und einem intravenösen Glucosetoleranztest erlaubt die Verlaufsbeobachtung wichtiger Stoffwechselparameter, insbesondere der freien Fettsäuren und des Insulins. Störungen des Glucose- und des Triglyceridstoffwechsels lassen sich eher im postprandialen als im Nüchternzustand erkennen, deshalb wurden entsprechende Belastungstests mit Untersuchung des Zeitverlaufs der Parameter angewendet. Der zeitliche Ablauf der oralen Fettgabe und der Glucoseinjektion richtete sich danach, wann aufgrund früherer Studienergebnisse mit einem maximalen Anstieg der freien Fettsäuren zu rechnen war, um deren Einfluß auf die Glucosetoleranz in der Postprandialphase beobachten zu können.

6.1 BEEINFLUSSUNG DER GLUCOSETOLERANZ DURCH ORALE FETTBELASTUNG

Die gewonnen Konzentrationsverläufe erlaubten eine gute Kontrolle der postprandialen Veränderungen. Durch die zeitliche Trennung der Zufuhr von Triglyceridtrunk und Glucosebolus wurde auch die Beobachtung der gegenseitigen Einflußnahme der Stoffwechselparameter ermöglicht. So konnte mit Hilfe des Testprotokolls bei gesunden Probanden eine deutliche Zunahme der glucosestimulierten Insulinkonzentration durch orale Fettgabe demonstriert werden.

Der dabei weitgehend unverändert verlaufende Glucoseabstrom belegte, daß nach vorheriger Fettgabe eine kompensatorische physiologische Hyperinsulinämie auftritt. Hierfür könnten, wie experimentelle Untersuchungen zeigten, die freien Fettsäuren als Regulatoren verantwortlich gemacht werden. Als Wirkorte der Einflußnahme freier Fettsäuren auf die Glucosehomöostase lassen sich anhand von Studienergebnissen sowohl eine Beeinflussung der Insulinsekretion, der insulinvermittelten Glucoseaufnahme in Gewebe, als auch der hepatischen Glucoseproduktion nachweisen. Obwohl das angewendete Testdesign keine Differenzierung der genauen Abläufe gestattete, konnten doch die resultierenden Konzentrationsverläufe untersucht werden.

Als entscheidende Ergebnisse der Studie an gesunden Probanden sind dabei die klinische Anwendbarkeit des Testverfahrens zu nennen, weiterhin die Möglichkeit des Monitorings der individuellen Beeinflussung der Glucosehomöostase durch den Triglyceridmetabolismus und die Demonstration der physiologischen Beeinflussung der Insulinkonzentration durch freie Fettsäuren.

6.2 VERÄNDERUNGEN DER POSTPRANDIALEN GLUCOSETOLERANZ BEI METABOLISCHEM SYNDROM

Zur Anwendung der Tests wurde neben einem Kontrollkollektiv gesunder Probanden eine Gruppe von Patienten mit koronarer Herzerkrankung als Testpersonen gewählt, für welche im Rahmen eines *Metabolischen Syndroms* als wichtiges Risikofaktorenprofil relevante pathologische Testergebnisse erwartet werden konnten.

Auch bei der Patientengruppe zeigte sich eine zuverlässige Anwendbarkeit des Testprotokolls. Als wesentlicher Unterschied zum Kontrollkollektiv fand sich bei den Patienten eine Verlängerung des erhöhenden Effektes der oralen Fettaufnahme auf die Insulinkonzentration. Eine Hyperinsulinämie im Rahmen einer Insulinresistenz wird als ein Mechanismus, der bei der Entstehung einer koronaren Herzerkrankung mitwirken könnte, diskutiert. Obwohl die Patienten anhand der Nüchternmessung von Glucose und Insulin keine entsprechende Auffälligkeit zeigten, konnte mit den angewendeten Tests eine prolongierte Insulinämie durch Fettbelastung nachgewiesen werden, die bei gesunden Probanden nicht auftrat. So unterstreicht die vorliegende Studie, daß bei der Untersuchung des postprandialen Stoffwechsels die Beachtung von Interaktionen des Lipid- und Glucosemetabolismus wichtig ist.

Weitere Studien könnten durch Anwendung größerer Fallzahlen und isolierte Betrachtung einzelner Aspekte des *Metabolischen Syndroms* eine Überprüfung der prospektiven Bedeutung und Ermittlung von Normalbereichen eines solchen Testverfahrens ermöglichen.

Eine Untersuchung des genauen Wirkortes der freien Fettsäuren und des Insulins bei physiologischen und pathologischen Vorgängen war mit Hilfe des kombinierten Tests aufgrund der vielfältigen gegenseitigen Einflußmöglichkeiten von Glucose- und Lipidstoffwechsel nicht möglich. Eine Prüfung gestörter Abläufe des Postprandialstoffwechsels durch die Belastungstests wurde jedoch durch Bestimmung der Konzentrationen der Substanzen im peripheren Blut ermöglicht.

Obwohl die Methodik so gewählt wurde, daß eine Anwendbarkeit des Testdesigns im klinischen Alltag denkbar wäre, müßte jedoch zur Vereinfachung eine Reduktion der zahlreichen Blutabnahmezeitpunkte erfolgen. Insbesondere die Überwachung des frühen Glucoseabstroms könnte anhand der vorliegenden Studienergebnisse reduziert werden, da deutliche pathologische Veränderungen eher im späten Insulinverlauf beobachtet wurden. Die Bestimmung des postprandialen Verlaufs der Cholesterinparameter könnte erwartungsgemäß bei einem solchen Testverfahren in der klinischen Anwendung entfallen. Weitere Studien müßten folgen, um eine Vereinfachung der Tests durch Überprüfung einer alternativen Kombination mit zum Beispiel oraler Glucoseapplikation erreichen zu können.

6.3 MESSUNG DER KÖRPERZUSAMMENSETZUNG ZUR RISIKOERKENNUNG BEI METABOLISCHEM SYNDROM

Die besondere Rolle der Adipositas von Patienten mit *Metabolischem Syndrom* sollte durch Anwendung verschiedener Meßverfahren zur Ermittlung der Körperzusammensetzung im Rahmen der vorliegenden Studie berücksichtigt werden. Daher wurden statistische Zusammenhänge von drei wichtigen Meßgrößen der Übergewichtigkeit, *Body Mass Index* (BMI), *Waist to Hip Ratio* (WHR) und die bioelektrische Impedanzmessung (BIA) mit den Stoffwechselparametern untersucht. Die besondere Rolle der Fettverteilung durch eine erhöhte Stoffwechselaktivität des intraabdominalen Fettgewebes konnte insbesondere anhand von Korrelationen der WHR mit der stimulierten Insulinkonzentration nach Glucoseinjektion gezeigt werden. Die Meßmethode der Bioimpedanzanalyse erwies sich bei vorliegendem

Studiendesign als ein zusätzliches Meßinstrument, das Zusammenhänge zunehmender Fettgewebssmasse mit höheren Insulin- und Cholesterinkonzentrationen erkennen ließ, die Hinweise auf ein erhöhtes koronares Risiko geben könnten. Dieses Verfahren könnte in der klinischen Anwendung zur Einschätzung des Ausmaßes von Adipositas, der Verlaufskontrolle und auch des Risikoprofils eines *Metabolischen Syndroms* an Bedeutung gewinnen.

Obwohl keine Testteilnehmer mit ausgeprägtem Übergewicht an den Untersuchungen teilnahmen, konnte mit den vorliegenden Ergebnissen schon eine Assoziation von zunehmendem Körperfettanteil mit Stoffwechselveränderungen, die bei weiterem Fortschreiten eine pathophysiologische Bedeutung erreichen könnten, aufgezeigt werden. Die Bedeutung der Adipositas für weit verbreitete Stoffwechselstörungen und Herz-/Kreislaufkrankungen wurde durch die Studienergebnisse unterstrichen.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. **Castelli WP.** Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. Am J Med 1984;16:4-12.
2. **Hanefeld M.** Das Metabolische Syndrom: Wurzeln, Mythen, Fakten. In: Hanefeld M, Leonhardt W, (Hrsg) Das Metabolische Syndrom. Jena, Stuttgart: G.Fischer, 1996:15-26.
3. **McGarry JD.** What if Minkowsky had been ageusic? An alternative angle on diabetes. Science 1992;258:766-770.
4. **Reaven GM.** The role of insulin resistance and hyperinsulinemia in coronary heart disease. Metabolism 1992;41:16-19.
5. **Boden G.** Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. Diabetes 1997;46:3-10.
6. **McGarry JD, Dobbins RL.** Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion. Diabetologia 1999;42:128-138.
7. **Zilversmit DB.** Atherogenesis: a postprandial phenomenon. Circulation 1979;60:473-485.
8. **Luley, C.** Analytik des portprandialen Lipidstoffwechsels: Entwicklung eines Verfahrens zur routinemäßigen Messung potentiell atherogener Lipoproteine in der Postprandialphase (Habilitationsschrift).1992
9. **Vague J.** The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. Am J Clin Nutr 1956;4:20-34.
10. **Albrink MJ.** Cultural and endocrine origins of obesity. Am J Clin Nutr 1968;21:1398-403.
11. **Mehnert H, Kuhlmann H.** Hypertonie und Diabetes mellitus. Dtsch Med J 1968;19:567-571.
12. **Zimmet P, Dowse G, Finch C, Serjeantson S, King H.** The epidemiology and natural history of NIDDM--lessons from the South Pacific. Diabetes Metab Rev 1990;6:91-124.
13. **Hanefeld M, Leonhardt W.** Das metabolische Syndrom. Dt Gesundh Wesen 1981;36:545-551.
14. **Reaven GM.** Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-1607.
15. **DeFronzo RA.** Insulin resistance, hyperinsulinemia, and coronary artery disease: a complex metabolic web. J Cardiovasc Pharmacol 1992;20:S1-S16
16. **DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R.** Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 1979;237:E214-23.

17. **Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP.** Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (Syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715-722.
18. **Kaplan NM.** The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-1520.
19. **Despres JP, Marette A.** Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk. *Curr Opin Lipid* 1994;5:274-289.
20. **Janka HU.** Metabolisches Syndrom und Typ-II-Diabetes. In: Hanefeld M, Leonhardt W, (Hrsg) *Das Metabolische Syndrom*. Jena, Stuttgart: G.Fischer, 1996:62-69.
21. **Saad MF, Lillioja S, Nyomba BL, Castillo C, Ferraro R, De Gregorio M, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Howard BV, Bogardus C.** Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med* 1991;324:733-739.
22. **Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP.** Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34:416-422.
23. **DeFronzo RA.** Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis. *Neth J Med* 1997;50:191-197.
24. **Groop L, Ekstrand A, Forsblom C, Widen E, Groop PH, Teppo AM, Eriksson J.** Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36:642-647.
25. **Juhan Vague I, Alessi MC, Vague P .** Thrombogenic and fibrinolytic factors and cardiovascular risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996;28:371-380.
26. **Austin MA, Selby JV.** LDL subclass phenotypes and the risk factors of the insulin resistance syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19 Suppl 1:S22-6.
27. **Haffner SM, Stern MP, Mitchell BD, Hazuda HP, Patterson JK.** Incidence of type II diabetes in Mexican Americans predicted by fasting insulin and glucose levels, obesity, and body-fat distribution. *Diabetes* 1990;39:283-288.
28. **DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E.** Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992;15:318-368.
29. **Eriksson J, Franssila Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widen E, Schalin C, Groop L.** Early metabolic defects in persons at increased risk for non- insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;321:337-343.
30. **Yki Jarvinen H.** Pathogenesis of non-insulin-dependend diabetes mellitus. *Lancet* 1994;343:91-95.
31. **Byrne CD, Wareham NJ, Day NE, McLeish R, Williams DRR, Hales CN.** Decreased non-esterified fatty acid suppression and features of the insulin resistance syndrome occur in a group of individuals with normal glucose tolerance. *Diabetologia* 1995;38:1358-1366.

32. **Modan M, Harris MI, Halkin H.** Evaluation of WHO and NDDG criteria for impaired glucose tolerance. Results from two national samples. *Diabetes* 1989;38:1630-1635.
33. **Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR.** Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992;340:925-929.
34. **Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Bogardus C.** Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:1988-1992.
35. **DeFronzo RA.** Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667-687.
36. **Stamler R, Stamler J, Reidlinger WF, Algera G, Roberts RH.** Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA* 1978;240:1607-1610.
37. **Havlik RJ, Hubert HB, Fabsitz RR, Feinleib M.** Weight and hypertension. *Ann Intern Med* 1983;98:855-859.
38. **Fuller JH.** Epidemiology of hypertension associated with diabetes mellitus. *Hypertension* 1985;7:113-7.
39. **Mykkanen L, Kuusisto J, Pyörälä K, Laakso M, Haffner SM.** Increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in elderly hypertensive subjects. *J Hypertens* 1994;12:1425-1432.
40. **Reaven GM, Lithell H, Landsberg L.** Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374-381.
41. **Haffner SM.** Epidemiology of hypertension and insulin resistance syndrome. *J Hypertens Suppl* 1997;15:S25-30.
42. **Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, Shitrit A, Fuchs Z.** Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75:809-817.
43. **Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S.** Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-357.
44. **Shen DC, Shieh SM, Fuh MM, Wu DA, Chen YD, Reaven GM.** Resistance to insulin-stimulated-glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:580-583.
45. **Harris MI.** Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care* 1989;12:464-474.
46. **Rowe JW, Young JB, Minaker KL.** Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 1981;30:219-225.

47. **DeFronzo RA.** The effects of insulin on renal sodium metabolism. *Diabetologia* 1985;21:165-171.
48. **Philipp Th.** Metabolisches Syndrom und Hypertonie. In: Hanefeld M, Leonhardt W, (Hrsg) Das Metabolische Syndrom. Jena, Stuttgart: G.Fischer, 1996:70-75.
49. **King GL, Goodman AD, Buzney S, Moses A, Kahn CR.** Receptors and growth-promoting effects of insulin and insulinlike growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J Clin Invest* 1985;75:1028-1036.
50. **Julius S, Jamerson K.** Sympathetic, insulin resistance and coronary risk in hypertension: the "chicken and egg" question. *J Hypertens* 1994;12:495-502.
51. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979;28:1039-1057.
52. **Sims EA, Berchtold P.** Obesity and hypertension. Mechanisms and implications for management. *JAMA* 1982;247:49-52.
53. **Peiris AN, Mueller RA, Smith GA, Struve MF, Kissebah AH.** Splanchnic insulin metabolism in obesity: influence of body fat distribution. *J Clin Invest* 1986;78:1648-1657.
54. **Karter AJ, Mayer Davis EJ, Selby JV, D'Agostino RB, Jr., Haffner SM, Sholinsky P, Bergman R, Saad MF, Hamman RF.** Insulin sensitivity and abdominal obesity in African-American, Hispanic, and non-Hispanic white men and women. The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1996;45:1547-1555.
55. **Vague J.** La differenciation sexuelle: facteur determinant des formes: de obesite. *Presse Med* 1947;55:339-340.
56. **Seidell JC.** Regional obesity and health. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16 Suppl 2:S31-4.
57. **Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, Hong CP, Cerhan JR, Potter JD, Prineas RJ.** Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA* 1993;269:483-487.
58. **McKeigue PM, Shah B, Marmot MG.** Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *Lancet* 1991;337:382-386.
59. **Feldman R, Sender AJ, Siegelau AB.** Differences in diabetic and nondiabetic fat distribution pattrn by skinfold measurements. *Diabetes* 1969;18:478-486.
60. **Baumgartner RN, Roche AF, Chumlea WC, Siervogel RM, Glueck CJ.** Fatness and fat patterns: associations with plasma lipids and blood pressures in adults, 18 to 57 years of age. *Am J Epidem* 1987;126:614-628.
61. **Guagnano MT, Cugini P, Merlitti D, Murri R, Palitti VP, Sensi S.** Association of body mass index and regional fat distribution with blood pressure investigated by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in android-type obese. *Chronobiol Int* 1995;12:46-54.

62. **Ross SJ, Poehlman ET, Johnson RK, Ades PA.** Body fat distribution predicts cardiac risk factors in older female coronary patients. *J Cardiopulm Rehabil* 1997;17:419-427.
63. **Donahue RP, Abbott RD, Bloom E, Reed DM, Yano K.** Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet* 1987;1:882-884.
64. **Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G.** Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13-year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984;288:1401-1404.
65. **Kolterman OG, Insel J, Saekow M, Olefsky JM.** Mechanisms of insulin resistance in human obesity: evidence for receptor and postreceptor defects. *J Clin Invest* 1980;65:1272-1284.
66. **Olefsky JM, Kolterman OG, Scarlett JA.** Insulin action and resistance in obesity and noninsulin- dependent type II diabetes mellitus. *Am J Physiol* 1982;243:E15-30.
67. **Jiang X, Srinivasan SR, Berenson GS.** Relation of obesity to insulin secretion and clearance in adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:951-956.
68. **Kather H, Zollig K, Simon B, Schlierf G.** Human fat cell adenylate cyclase: regional differences in adrenaline responsiveness. *Eur J Clin Invest* 1977;7:595-597.
69. **Hennes MM, Dua A, Kissebah AH.** Effects of free fatty acids and glucose on splanchnic insulin dynamics. *Diabetes* 1997;46:57-62.
70. **DeFronzo RA, Ferrannini E.** Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
71. **Austin MA.** Plasma triglyceride as a risk factor for coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1989;129:249-259.
72. **Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, Kagan A, Zukel WJ.** HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation* 1977;55:767-772.
73. **Cambien F, Jacqueson A, Richard JL.** Is the level of serum triglyceride a significant predictor of coronary death in "normocholesterolemic" subjects?: The Paris Prospective Study. *Am J Epidemiol* 1986;124:623-632.
74. **Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD.** Epidemiology as a guide to clinical decisions: the association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1980;302:1383-1389.
75. **Assmann G.** Metabolisches Syndrom und Dyslipoproteinämie. In: Hanefeld M, Leonhardt W, (Hrsg) *Das Metabolische Syndrom*. Jena, Stuttgart: G.Fischer, 1996:41-52.
76. **Assmann G, Schulte H.** Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (The PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992;70:733-737.

77. **Hokanson JE, Austin MA.** Plasma triglyceride level is an independent risk factor for cardiovascular disease: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-219.
78. **Austin MA.** Triacylglycerol and coronary heart disease. *Proc Nutr Soc* 1997;56:667-670.
79. **Brewer HB, Gregg RE, Hoeg JM, Fojo SS.** Apolipoproteins and lipoproteins in human plasma: an overview. *Clin Chem* 1988;33:B4-8.
80. **Ginsberg HN.** Lipoprotein physiology in nondiabetic and diabetic states. Relationship to atherogenesis. *Diabetes Care* 1991;14:839-855.
81. **Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng CY, Wu MS, Chen YD.** Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes* 1988;37:1020-1024.
82. **Taskinen MR.** Lipoprotein lipase in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1987;3:551-570.
83. **Karhapaa P, Malkki M, Laakso M.** Isolated low HDL cholesterol. An insulin-resistant state. *Diabetes* 1994;43:411-417.
84. **Schmitz G, Lackner KJ.** High-density-Lipoproteine und Arteriosklerose. In: Schwandt P, Richter WO, (Hrsg) *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. 1. Aufl. Stuttgart: Schattauer, 1995:119-142.
85. **Golay A, Zech L, Shi MZ, Chiou YA, Reaven GM, Chen YD.** High density lipoprotein (HDL) metabolism in noninsulin- dependent diabetes mellitus: measurement of HDL turnover using tritiated HDL. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:512-518.
86. **Laakso, M.** Insulin resistance and coronary heart disease. In: Hanefeld, M., Jaross, W., Leonhardt, W., Dude, H, (Hrsg) *Advances in lipoprotein and atherosclerosis research, diagnostics and treatment*. Jena, Stuttgart, New York: G.Fischer, 1998:18-24.
87. **Stout RW.** The impact of Insulin upon Atherosclerosis. *Horm Metab Res* 1994;26:125-128.
88. **Stout RW.** Insulin and atheroma. 20-yr perspective. *Diabetes Care* 1990;13:631-654.
89. **Ross SJ.** The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E, (Hrsg) *Heart disease*. 3. Aufl. Philadelphia: W.P. Saunders, 1988:1135-1152.
90. **Nikkilä EA, Miettinen TA, Vesenne M-J, Pelkonen R.** Plasma insulin in coronary heart disease: response to oral and intravenous glucose and to tolbutamide. *Lancet* 1965;2:508-511.
91. **Rubenstein AH, Seftel HC, Miller K, Bersohn I, Wright AD.** Metabolic response to oral glucose in healthy South African White, Indian, and African subjects. *Br Med J* 1969;1:748-751.
92. **Logan RL, Riemersma RA, Thomson M, liver MF, son AG, Ildius G, ssner S, ijser L, Ilmer E, rlson LA, ckerbie L, tz W.** Risk factors for ischaemic heart disease in normal men aged 40: Edinburgh-Stockholm study. *Lancet* 1978;1:949-955.

93. **Hughes LO, Cruickshank JK, Wright J, Raftery EB.** Disturbances of insulin and its action in British Asian and White male survivors of myocardial infarction. *Br Med J* 1989;299:537-541.
94. **Jarrett RJ.** Why is insulin not a risk factor for coronary heart disease? *Diabetologia* 1994;37:945-947.
95. **Fontbonne A.** Why can high insulin levels indicate a risk for coronary heart disease? *Diabetologia* 1994;37:953-955.
96. **Stern MP.** The insulin resistance syndrome: the controversy is dead, long live the controversy! *Diabetologia* 1994;37:956-958.
97. **Pyörälä K, Savolainen E, Kaukola S, Haapakoski J.** Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factors and predictive value during 9 1/2-year follow-up of the Helsinki Policemen Study population. *Acta Med Scand* 1985;701:38-52.
98. **Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Rosselin G.** Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia* 1980;19:205-210.
99. **Welborn TA, Wearne K.** Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1979;2:154-160.
100. **Welin L, Eriksson J, Larsson B, Ohlson LO, Svärdsudd K, Tibblin G.** Hyperinsulinaemia is not a major risk factor in elderly men: the study of men born in 1913. *Diabetologia* 1992;35:766-770.
101. **Orchard TJ, Eichner J, Kuller LH, Becker DJ, McCallum LM, Grandits GA.** Insulin as a predictor of coronary heart disease: interaction with apolipoprotein E phenotype. A report from the Multiple Risk Intervention Trial. *Ann Epidemiol* 1994;4:40-45.
102. **Reaven GM, Brand RJ, Chen YD, Mathur AK, Goldfine I, Hollenbeck CB, Sheu WH, Ostrega D, Polonsky KS.** Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals Plasma insulin, C-peptide, and proinsulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:44-48.
103. **Jensen MD.** Health consequences of fat distribution. *Horm Res* 1997;48 Suppl 5:88-92.
104. **Randle PJ, Hales CN, Garland PB, Newsholme EA.** The glucose fatty-acid cycle, its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;i:785-789.
105. **McGarry JD, Dobbins RL, Stein DT.** Role of fatty acids in the etiology of obesity / non-insulin-dependent diabetes syndromes - a speculative view. In: Hanefeld M, Jaross W, Leonhardt W, Dude H, (Hrsg) *Advances in lipoprotein and atherosclerosis research, diagnostics and treatment.* Jena, Stuttgart, New York: G.Fischer, 1998:255-272.

106. **Caprio S, Bronson M, Sherwin RS, Rife F, Tamborlane WV.** Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinaemia in pre-adolescent children. *Diabetologia* 1996;39:1489-1497.
107. **Stein DT, Stevenson BE, Chester MW, Basit M, Daniels MB, Turley SD, McGarry JD.** The insulinotropic potency of fatty acids is influenced profoundly by their chain length and degree of saturation. *J Clin Invest* 1997;100:398-403.
108. **Stein DT, Esser V, Stevenson B, Lane KE, Whiteside JH, Daniels MB, Hurley SD, McGarry JD.** Essentiality of circulating fatty acids for glucose-stimulated insulin secretion in the fasted rat. *J Clin Invest* 1996;97:2728-2735.
109. **Lee Y, Hirose H, Zhou Y-T, Esser V, McGarry JD, Unger RH.** Increased lipogenic capacity of the islets of obese rats: A role in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetes* 1997;46:408-413.
110. **Zhou M-Y, Grill VE.** Long-term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *J Clin Invest* 1994;93:870-876.
111. **Unger RH.** Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995;44:863-870.
112. **Pelkonen R, Miettinen TA, Taskinen MR, Nikkilä EA.** Effect of acute elevation of plasma glycerol, triglyceride and FFA levels on glucose utilization and plasma insulin. *Diabetes* 1968;17:76-82.
113. **Boden G, Chen X, Rosner J, Barton M.** Effects of a 48-h fat infusion on insulin secretion and glucose utilization. *Diabetes* 1995;44:1239-1242.
114. **Frayn KN, Summers LKM, Fielding BA.** Regulation of the plasma non-esterified fatty acid concentration in the postprandial state. *Proc Nutr Soc* 1997;56:713-721.
115. **Denton RM, Brownsey RW, Belsham GJ.** A partial view of the mechanism of insulin action. *Diabetologia* 1981;21:347-362.
116. **Karlson P.** Kurzes Lehrbuch der Biochemie. 13 Aufl. Stuttgart, New York: Thieme, 1988:
117. **Frayn KN, Williams CM, Arner P.** Are increased plasma non-esterified fatty acid concentrations a risk marker for coronary heart disease and other chronic diseases? *Clin Sci* 1996;90:243-253.
118. **Saltin B, Astrand PO.** Free fatty acids and exercise. *Am J Clin Nutr* 1993;57:752S-758S.
119. **Frayn KN, Coppack SW, Fielding BA, Humphreys SM.** Coordinated regulation of hormone-sensitive lipase and lipoprotein lipase in human adipose tissue in vivo: implications for the control of fat storage and fat mobilization. *Adv Enzyme Regul* 1995;35:163-178.
120. **Coppack SW, Fisher RM, Gibbons GF, Humphreys SM, McDonough MJ, Potts JL, Frayn KN.** Postprandial substrate deposition in human forearm and adipose tissues in vivo. *Clin Sci* 1990;79:339-348.

121. **Frayn KN, Shadid S, Hamrani R, Humphreys SM, Clark ML, Fielding BA, Boland O, Coppack SW.** Regulation of fatty acid movement in human adipose tissue in the postabsorptive-to-postprandial transition. *Am J Physiol* 1994;266:E308-E317
122. **Karpe F, Steiner G, Uffelman K, Olivecrona T, Hamsten A.** Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994;106:83-97.
123. **Boden G, Jadali F, White J, Liang Y, Mozzoli M, Chen X, Coleman E, Smith C.** Effects of fat on insulin-stimulated carbohydrate metabolism in normal men. *J Clin Invest* 1991;88:960-966.
124. **Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA.** Effect of fatty acids on glucose production and utilisation in man. *J Clin Invest* 1983;72:1737-1747.
125. **Randle PJ, Priestman DA, Mistry S, Halsall A.** Mechanisms modifying glucose oxidation in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994;37:S 155-S 161
126. **Boden G.** Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes Care* 1996;19:394-395.
127. **Nuutila P, Koivisto VA, Knuuti J, Ruotsalainen U, Teras M, Haaparanta M, Bergman J, Solin O, Voipio Pulkki LM, Wegelius U, et al.** Glucose-free fatty acid cycle operates in human heart and skeletal muscle in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1992;89:1767-1774.
128. **Bergman RN, Beard JC, Chen M.** The minimal modeling method. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function in vivo. In: Clarke WL, Larner J, Pohl SL, (Hrsg) *Methods in diabetes research*. New York: John Wiley & Sons, 1986:15-34.
129. **Hanisch, M.** Postprandialer Triglyceridstoffwechsel. Untersuchungen bei Gesunden und Patienten mit endogener Hypertriglyceridämie (Promotionsschrift). 1991
130. **Garrow JS, James WPT.** *Human Nutrition and Dietetics*. 9 Aufl. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993:
131. **Lukaski HC.** Body Composition Assessment Using Impedance Methods. In: Björntorp P, Brodoff BN, (Hrsg) *Obesity*. 1. Aufl. Philadelphia: J.B.Lippincott Company, 1992:67-79.
132. **Van Loan MD.** Bioelectrical impedance analysis to determine fat-free mass, total body water and body fat. *Sports Med* 1990;10:205-217.
133. **Kushner RF, Schoeller DA.** Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1986;44:417-424.
134. **Shinozaki K, Suzuki M, Ikebuchi M, Yasushi H, Yutaka H.** Demonstration of insulin resistance in coronary artery disease documented with angiography. *Diabetes Care* 1996;19:1-7.
135. **Gensini GG.** A more meaningful scoring system for determination the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606
136. **Möricke R, Caruso M, Andrzejek F.** Kritik am K-Wert. - Anwendbarkeit und Aussage des Glucoseassimilationskoeffizienten. *Z Ges Inn Med* 1980;35:325-330.

137. **Lind L, Lithell H, Pollare T, Ljunghall S.** On the interplay between insulin secretion and sensitivity as determinants of glucose tolerance. *Acta Diabetol* 1994;31:26-30.
138. **Chen M.** The effect of rate and dose of glucose infusion on the acute insulin response in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:1168-1172.
139. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197.
140. **Groop LC, Saloranta C, Shank M, Bonadonna RC, Ferrannini E, DeFronzo RA.** The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:96-107.
141. **Carroll KF, Nestel PJ.** Effect of long-chain triglyceride on human insulin secretion. *Diabetes* 1972;21:923-929.
142. **Kraegen EW, Chisholm DJ, Young JD, Lazarus L.** The gastrointestinal stimulus to insulin release. *J Clin Invest* 1970;49:524-529.
143. **Jeppesen J, Chen Y-DI, Zhou M-Y, Wang T, Reaven GM.** Effect of variations in oral fat and carbohydrate load on postprandial lipemia. *Am J Clin Nutr* 1995;62:1201-1205.
144. **Schwandt P, Richter WO.** Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. 1 Aufl. Stuttgart: Schattauer, 1995:
145. **Dobbins RL, Chester MW, Daniels MB, Stein DT, McGarry JD.** A fatty-acid dependend step is critically important for both glucose and non-glucose stimulated insulin secretion. *J Clin Invest* 1998;101:2370-2376.
146. **Reaven GM, Laws A.** Insulin resistance, compensatory hyperinsuliaemia and coronary heart disease. *Diabetologia* 1994;37:948-952.
147. **Felig P, Wahren J.** Inhibition of hepatic glucose production: Primary action of small increments in endogenous insulin secretion in man. *Clin Res* 1971;19:474
148. **Balasse EO, Ooms HA.** Role of plasma free fatty acids in the control of insulin secretion in man. *Diabetologia* 1973;9:145-151.
149. **Thorell J, Persson B, Sterkey G.** Effect of fat infusion on plasma glucose, FFA, glycerol and insulin levels during i.v. and oral glucose tolerance tests. *Diabetologia* 1966;2:232
150. **Paolisso G, Gambardella A, Amato L, Tortoriello R, D'Amore A, Varricchio M, D'Onofrio F.** Opposite effects of short- and long-term fatty acid infusion on insulin secretion in healthy subjects. *Diabetologia* 1995;38:1295-1299.
151. **Felber JP, Vanotti A.** Effects of fat infusion on glucose tolerance and insulin plasma levels. *Med Exp* 1964;10:153-156.
152. **Gibson T, Fuller JH, Grainger SL, Jarrett RJ, Keen H.** Intralipid triglyceride and oral glucose. *Diabetologia* 1974;10:97-100.

153. **Seyffert WA, Madison LL.** Physiologic effects of metabolic fuels on carbohydrate metabolism. *Diabetes* 1967;16:765-776.
154. **Boden G, Chen X, Iqbal N.** Acute lowering of plasma fatty acids lowers basal insulin secretion in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes* 1998;47:1609-1612.
155. **Dobbins RL, Chester MW, Daniels MB, McGarry JD, Stein DT.** Circulating fatty acids are essential for efficient glucose-stimulated insulin secretion after prolonged fasting in humans. *Diabetes* 1998;47:1613-1618.
156. **DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, Felber JP.** The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. *Diabetes* 1981;30:1000-1007.
157. **Björntorp P, Berchtold P, Larsson B.** The glucose uptake of human adipose tissue in obesity *Eur. J. Clin. Invest.* 1971; 1: 480-483. *Eur J Clin Invest* 1971;1:480-483.
158. **Balasse EO, Neef MA.** Operation of the "glucose-fatty acid cycle" during experimental elevations of plasma free fatty acid levels in man. *Eur J Clin Invest* 1974;4:247-252.
159. **Wolfe BM, Klein S, Peters EJ, Schmidt BF, Wolfe RR.** Effect of elevated free fatty acids on glucose oxidation in normal humans. *Metabolism* 1988;37:323-329.
160. **Bevilacqua S, Bonadonna R, Buzzigoli G, Boni C, Ciociaro D, Maccari F, Giorico MA, Ferrannini E.** Acute elevation of free fatty acid levels leads to hepatic insulin resistance in obese subjects. *Metabolism* 1987;36:502-506.
161. **Bonadonna RC, Zych K, Boni C, Ferrannini E, DeFronzo RA.** Time dependence of the interaction between lipid and glucose in humans. *Am J Physiol* 1989;257:E49-E56
162. **Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rossetti L.** Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest* 1994;93:2438-2446.
163. **Steil GM, Rebrin K, Mittelman SD, Bergman RN.** Role of portal insulin delivery in the disappearance of intravenous glucose and assessment of insulin sensitivity. *Diabetes* 1998;47:714-720.
164. **Rebrin K, Steil GM, Mittelman SD, Bergman RN.** Causal linkage between insulin suppression of lipolysis and suppression of liver glucose output in dogs. *J Clin Invest* 1996;98:741-749.
165. **Lewis GF, Vranic M, Harley P, Giaccia A.** Fatty acids mediate the acute extrahepatic effects of insulin on hepatic glucose production in humans. *Diabetes* 1997;46:1111-1119.
166. **Cohen JC, Noakes TD, Spinnler Benade AJ.** Serum triglyceride responses to fatty meals: effects of meal fat content. *Am J Clin Nutr* 1988;47:825-827.
167. **Olefsky JM, Crapo P, Reaven GM.** Postprandial plasma triglyceride and cholesterol responses to a low-fat meal. *Am J Clin Nutr* 1976;29:535-539.
168. **Karpe F, Olivecrona T, Walldius G, Hamsten A.** Lipoprotein lipase in plasma after an oral fat load: relation to free fatty acids. *J Lipid Res* 1992;33:975-984.

169. **Coppack SW, Jensen MD, Miles JM.** In vivo regulation of lipolysis in humans. *J Lipid Res* 1994;35:177-193.
170. **Cohn JS, McNamara FR, Cohn SD, Ordovas JM, Schaefer EJ.** Postprandial plasma lipoprotein changes in human subjects of different ages. *J Lipid Res* 1988;29:469-476.
171. **Coppack SW, Evans RD, Fisher RM, Frayn KN, Gibbons GF, Humphreys SM, Kirk ML, Potts JL, Hockaday TD.** Adipose tissue metabolism in obesity: lipase action in vivo before and after a mixed meal. *Metabolism* 1992;41:264-272.
172. **Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S, Ratheiser K, Zyck K, Ferrannini E, DeFronzo RA.** Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest* 1989;84:205-213.
173. **Jensen MD, Caruso M, Heiling VJ, Miles JM.** Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. *Diabetes* 1989;38:1595-1601.
174. **Coppack SW, Frayn KN, Humphreys SM, Dhar H, Hockaday TD.** Effects of insulin on human adipose tissue metabolism in vivo. *Clin Sci* 1989;77:663-670.
175. **Campbell PJ, Carlson MG, Hill JO, Nurjhan N.** Regulation of free fatty acid metabolism by insulin in humans: role of lipolysis and reesterification. *Am J Physiol* 1992;263:E1063-E1069.
176. **Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Steiner G.** Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL triglyceride and VLDL apoB production in normal weight and obese individuals. *Diabetes* 1993;42:833-842.
177. **Cohen JC, Schall R.** Reassessing the effects of simple carbohydrates on the serum triglyceride responses to fat meals. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1031-1034.
178. **Cohen JC, Berger GM.** Effects of glucose ingestion on postprandial lipemia and triglyceride clearance in humans. *J Lipid Res* 1990;31:597-602.
179. **Sadur CN, Yost TJ, Eckel RH.** Fat feeding decreases insulin responsiveness of adipose tissue lipoprotein lipase. *Metabolism* 1984;33:1043-1047.
180. **Kostner GM, März W.** Zusammensetzung und Stoffwechsel der Lipoproteine. In: Schwandt P, Richter WO, (Hrsg) *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. 1. Aufl. Stuttgart: Schattauer, 1995:
181. **DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC.** Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989;38:387-395.
182. **Campbell PJ, Mandarina LJ, Gerich JE.** Quantification of the relative impairment in actions of insulin on hepatic glucose production and tissue glucose disposal in humans. *Metabolism* 1988;37:15-21.
183. **Laakso M.** How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 1993;137:959-965.

184. **Folsom AR, Szklo M, Stevens J, Liao F, Smith R, Eckfeldt JH.** A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:935-942.
185. **Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ.** Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952-957.
186. **Bressler P, Bailey SR, Matsuda M, DeFronzo RA.** Insulin resistance and coronary artery disease. *Diabetologia* 1996;39:1345-1350.
187. **Laakso M, Sarlund H, Salonen R, Suhonen M, Pyörälä K, Salonen JT, Karhää P.** Asymptomatic atherosclerosis and insulin resistance. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1068-1076.
188. **Shulman GI, Rothman DL, Jue T, Stein P, DeFronzo RA, Shulman RG.** Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N Engl J Med* 1990;322:223-228.
189. **Hamsten A, Efendic S, Walldius G, Szamosi A, De Faire U.** Glucose tolerance and insulin response to glucose in nondiabetic young male survivors of myocardial infarction. *Am Heart J* 1987;113:917-927.
190. **Tomono S, Kato N, Utsugi T, Ohno T, Shimizu M, Fukuda M, Itoh Y, Ishii C, Kawazu S.** The role of insulin in coronary atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Prac* 1994;22:117-122.
191. **Spallarossa P, Cordera R, Andraghetti G, Bertero G, Brunelli C, Caponnetto S.** Association between plasma insulin and angiographically documented significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994;74:177-179.
192. **Negri M, Sheiban I, Arigliano PL, Tonni S, Montresor G, Carlini S, Manzato F.** Interrelation between angiographic severity of coronary artery disease and plasma levels of insulin, C-peptide and plasminogen activator inhibitor-1. *Am J Cardiol* 1993;72:397-401.
193. **Yamamoto A, Yamamura T, Kawaguchi A, Kameda K, Matsuzawa Y.** Triglyceride and glucose intolerance as a risk factor for coronary heart disease. *Cardiology* 1991;78:185-193.
194. **Mookherjee S, Potts JL, Hill NE, Warner R, Raheja KL, Patel DG, Vardan S, Smulyan H.** Lack of relationship between plasma insulin and glucagon levels and angiographically-documented coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1984;53:99-109.
195. **Hamsten A, Walldius G, Szamosi A, Dahlen G, De Faire U.** Relationship of angiographically defined coronary artery disease to serum lipoproteins and apolipoproteins in young survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1986;73:1097-1110.
196. **Wang XL, Tam C, McCredie RM, Wilcken DE.** Determinants of severity of coronary artery disease in Australian men and women. *Circulation* 1994;89:1974-1981.

197. **Romm PA, Green CE, Reagan K, Rackley CE.** Relation of serum lipoprotein cholesterol levels to presence and severity of angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;67:479-483.
198. **Uccella R, Donnini P, Franzetti I, Gaiazzi M.** Serum lipid pattern as severity indicator of angiographically assessed coronary artery disease. *Artery* 1993;20:346-360.
199. **Karpe F.** Postprandial lipid metabolism in relation to coronary heart disease. *Proc Nutr Soc* 1997;56:671-678.
200. **Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Alaupovic P, Pogoda JM, LaBree L, Hemphill LC, Kramsch DM, Blankenhorn DH.** Triglyceride- and cholesterol-rich lipoproteins have a differential effect on mild/moderate and severe lesion progression as assessed by quantitative coronary angiography in a controlled trial of lovastatin. *Circulation* 1994;90:42-49.
201. **Wingard DL.** The sex differential in morbidity, mortality, and lifestyle. *Ann Rev Public Health* 1984;5:433-458.
202. **Hartung GH, Moore CE, Mitchell R, Kappus CM.** High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four prospective studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
203. **Donahue RD, Orchard TJ, Becker DJ, Kuller LH, Drash AL.** Physical activity, insulin sensitivity, and the lipoprotein profile in young adults: The Beaver County study. *Am J Epidemiol* 1988;127:95-103.
204. **Krolewski AS, Warram JH, Valsania P, Martin BC, Laffel LMB, Christlieb AR.** Evolving natural history of coronary artery disease in diabetes mellitus. *Am J Med* 1991;90:56S-61S.
205. **Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, Beach KW, Strandness EJR.** Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Engl J Med* 1984;311:953-959.
206. **Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA.** A prospective study of past use of oral contraceptive agents and risk of cardiovascular diseases. *N Engl J Med* 1988;319:1313-1317.
207. **LaRosa JC.** Lipoproteinstoffwechsel bei Frauen. In: Schwandt P, Richter WO, (Hrsg) *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. 1. Aufl. Stuttgart: Schattauer, 1995:444-454.
208. **Seidell JC, Bjorntorp P, Sjostrom L, Kvist H, Sannerstedt R.** Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism* 1990;39:897-901.
209. **Ashwell M.** Obesity in men and women. *Int J Obes* 1994;18:1-7.
210. **Temelkova-Kurktschiev T, Koehler C, Schaper F, Henkel E, Hahnefeld A, Fuecker K, Siegert G, Hanefeld M.** Relationship between fasting plasma glucose, atherosclerosis risk factors and carotid intima thickness in non-diabetic individuals. *Diabetologia* 1998;41:704-712.

211. **Stern MP, Haffner SM.** Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1986;6:123-130.
212. **Lind L, Lithell H, Pollare P, Ljunghall S.** On the diversity of insulin secretion and sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance. *Exp Clin Endocrinol* 1993;101:311-314.

8 LEBENSLAUF

19.10.1969	Geboren in Bad Nauheim Eltern: Sybille Wüsten, geb. Best, Pharm. Techn. Assistentin Prof. Dr. Bernd Wüsten, Arzt
01.08.1976 – 09.07.1980	Grundschule, Bad Nauheim
22.08.1980 – 24.05.1989	Gymnasium, Bad Nauheim
18.05.1989	Allgemeine Hochschulreife, Abitur
01.06.1989 – 31.08.1990	Wehrdienst als Sanitätssoldat in Marburg und Wolfhagen
19.09.1990 – 28.07.1997	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig- Universität Giessen.
18.09.1992	Ärztliche Vorprüfung
04.06.1997	Ärztliche Prüfung
01.07.97 – 31.12.1998	Arzt im Praktikum, Zentrum für Innere Medizin, Klinikum der Justus-Liebig-Universität Giessen, Med. Klinik III und Poliklinik, Leiter: Prof. Dr. R.G. Bretzel
01.01.1999	Approbation als Arzt
Seit 01.01.1999	Assistenzarzt, Zentrum für Innere Medizin, Klinikum der Justus-Liebig-Universität Giessen, Med. Klinik III und Poliklinik, Leiter: Prof. Dr. R.G. Bretzel
Seit 01.09.1999	Assistenzarzt, Zentrum für Radiologie, Klinikum der Justus-Liebig-Universität Giessen, Abt. Diagnostische Radiologie, Leiter: Prof. Dr. W.S. Rau